ANÁLOGOS DE UREA UNIDOS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DE SIRTUINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

En general, la presente invención se refiere a compuestos análogos de urea unidos sustituidos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas correspondientes, procesos para preparar y usar dichos compuestos, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, como Moduladores de Sirtuina útiles para aumentar la longevidad de una célula, y en el tratamiento y/o la prevención de una amplia diversidad de enfermedades y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada.

ANTECEDENTES

La familia de Regulador de Información Silenciosa (SIR) de genes representa un grupo altamente conservado de genes presentes en los genomas de organismos que varían de arqueobacterias a eucariotas. Las proteínas de RIS codificadas están implicadas en diversos procesos de regulación de silenciamiento génico para reparación de ADN. Un gen bien caracterizado en esta familia es SIR2 de *S. cerevisiae*, que está implicado en el silenciamiento de loci HM que contienen información que especifica el tipo de apareamiento de levadura, efectos de posición del telómero y envejecimiento celular. La proteína Sir2 de levadura pertenece a una familia de histona desacetilasas. Las proteínas codificadas por miembros de la familia génica de SIR muestran alta conservación de secuencia en un dominio de núcleo de 250 aminoácidos. El homólogo de Sir2, CobB, en *Salmonella typhimurium*, actúa como una ADP-ribosil transferasa dependiente de NAD (nicotinamida adenina dinucleótido).

La proteína Sir2 es una desacetilasa de clase III que usa NAD como un cosustrato. A diferencia de otras desacetilasas, muchas de las cuales están implicadas en el silenciamiento génico, Sir2 es insensible a inhibidores de histona desacetilasa de clase I y II como tricostatina A (TSA).

La desacetilación de acetil lisina por Sir2 está estrechamente acoplada a hidrólisis de NAD, produciendo nicotinamida y un nuevo compuesto de acetil-ADP ribosa. La

actividad desacetilasa dependiente de NAD de Sir2 es esencial para sus funciones, que puede conectar su papel biológico con el metabolismo celular en levadura. Los homólogos de Sir2 de mamífero tienen actividad histona desacetilasa dependiente de NAD.

Los estudios bioquímicos han mostrado que Sir2 puede desacetilar fácilmente las colas amino terminales de histonas H3 y H4, dando como resultado la formación de 2'/3'-O-acetil-ADP-ribosa (OAADPR) y nicotinamida. Las cepas con copias adicionales de SIR2 presentan silenciamiento de ADNr aumentado y una vida útil 30 % más larga. También se ha mostrado que copias adicionales del homólogo de SIR2 de *C. elegans*, sir-2.1, y el gen de dSir2 *D. melanogaster* extiende la longevidad en esos organismos. Esto implica que la ruta reguladora dependiente de SIR2 para el envejecimiento surgió pronto en la evolución y se ha conservado bien. En la actualidad, se cree que los genes de Sir2 han evolucionado para potenciar la salud y la resistencia a la tensión de un organismo para aumentar su probabilidad de sobrevivir a la adversidad.

En seres humanos, hay siete genes de tipo Sir2 (SIRT1-SIRT7) que comparten el dominio catalítico conservado de Sir2. SIRT1 es una proteína nuclear con el mayor grado de similitud de secuencia con Sir2. SIRT1 regula múltiples dianas celulares por desacetilación incluyendo el supresor de tumores p53, el factor de señalización NF-□B, y el factor de transcripción FOXO.

SIRT3 es un homólogo de SIRT1 que está conservado en procariotas y eucariotas. La proteína SIRT3 está dirigida al cristae mitocondrial por un único dominio localizado en el extremo N terminal. SIRT3 tiene actividad proteína desacetilasa dependiente de NAD^+ y se expresa de forma ubicua, particularmente en tejidos metabólicamente activos. Tras transferencia a las mitocondrias, se cree que SIRT3 se escinde en una forma activa, más pequeña, por una peptidasa de procesamiento de matriz mitocondrial (MPP).

Se ha conocido la restricción calórica durante más de 70 años para mejorar la salud y extender la longevidad de mamíferos. La longevidad de levadura, como el de los metazoos, también se extiende por intervenciones que se asemejan a la restricción calórica, tal como glucosa baja. El descubrimiento de que tanto la levadura como las moscas que carecen del gen de SIR2 no viven más cuando se restringen calóricamente proporciona pruebas de que los genes de SIR2 median en los efectos beneficiosos para la salud de una dieta de calorías restringidas. Además, las mutaciones que reducen la actividad de la ruta dependiente de AMPc (adenosina 3',5'-monofosfato) sensible a glucosa de levadura (PKA) extienden la longevidad en células de tipo silvestre pero no en cepas sir2 mutantes,

lo que demuestra que es probable que SIR2 sea un componente corriente abajo clave de la ruta de restricción calórica.

Además del potencial terapéutico, serían útiles estudios estructurales y biofísicos de la actividad de SIRT1 y activación por moléculas pequeñas moduladoras de sirtuina para promover el entendimiento de la función biológica de sirtuinas, para fomentar el entendimiento del mecanismo de acción de la activación de sirtuina y para ayudar en el desarrollo de ensayos que identifican nuevos moduladores de sirtuina.

La presente invención se refiere a superar estos y otros problemas encontrados en la técnica.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En general, la presente invención se refiere a compuestos análogos de urea unidos sustituidos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas correspondientes, procesos para preparar y usar dichos compuestos, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, como Moduladores de Sirtuina útiles para aumentar la longevidad de una célula, y en el tratamiento y/o la prevención de una amplia diversidad de enfermedades y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada.

En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) y composiciones farmacéuticas correspondientes que comprenden compuestos de Fórmulas (I) a (V) respectivamente.

La presente invención también se refiere a procesos para preparar compuestos de Fórmulas (I) a (V) y análogos correspondientes (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2), respectivamente.

La presente invención también se refiere a métodos o usos para usar compuestos Moduladores de Sirtuina como se define en la presente memoria en el tratamiento y/o la prevención de una amplia diversidad de enfermedades y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular,

trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada, que pueden además seleccionarse de o incluyen, pero sin limitación psoriasis, dermatitis atópica, acné, rosácea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, septicemia, artritis, EPOC, lupus eritematoso sistémico e inflamación oftálmica.

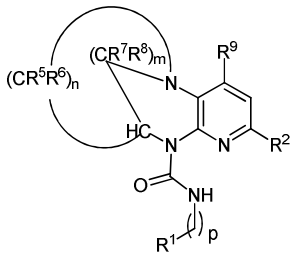
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En general, la presente invención se refiere a compuestos análogos de urea unidos sustituidos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas correspondientes, procesos para preparar y usar dichos compuestos, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, como Moduladores de Sirtuina útiles para aumentar la longevidad de una célula, y en el tratamiento y/o la prevención de una amplia diversidad de enfermedades y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada.

COMPUESTOS

En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) y composiciones farmacéuticas correspondientes que comprenden compuestos de Fórmulas (I) a (V), respectivamente.

La Solicitud de Patente Internacional N.º WO09/061879, Fecha de Presentación Internacional: 13 de mayo de 2014 desvela nuevos compuestos de urea unidos sustituidos moduladores de sirtuina y análogos relacionados de Fórmula (I):



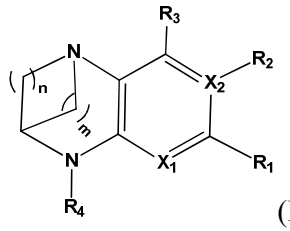
(I), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, composiciones farmacéuticas

correspondientes, combinaciones con otros agentes terapéuticos, métodos para preparar y métodos o usos para aumentar la longevidad de una célula, y tratar y/o prevenir una gran diversidad de enfermedades y trastornos incluyendo, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada.

En un aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos moduladores de sirtuina de Fórmulas (I) a (V) estructurales, respectivamente análogos correspondientes (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) como se describen en detalle posteriormente.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



(I);

donde:

X_1 o X_2 se selecciona independientemente entre -N o -C;

R^1 es hidrógeno, halógeno, -CN, carbociclilo, heterociclilo, heterociclilo -N-sustituido, arilo, heteroarilo, $-C(O)R_a$ o $-C(O)-NR_bR_c$;

R^2 es halógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o $–C(O)-NR_bR_c$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R^4 es hidrógeno o $–C(O)NR_bR_c$;

donde:

cuando X_2 es -N, R_2 no existe; o

cuando X_2 es -C, R_2 es como se ha definido anteriormente;

cada R^1, R^2, R^3 o R^4 como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, $-(CH_2)_xOH$,

$-C\equiv N$, $-NR_dR_e$, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o

ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH) o -C(O)OR_f;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e o R_f como se ha definido anteriormente se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo, -$(CHR_g)_x$heteroarilo;

donde:

R_g es -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e o R_f como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, carbociclilo, -$(CH_2)_x$-carbociclilo, -heterociclilo, -O-heterociclil arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH), -$(CH_2)_x$-OH o -C(O)-OH;

m es un número entero de 1 a 3;

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

x es 0 o un número entero de 1 a 6; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente (es decir, compuestos de Formulas estructurales (I) a (V), respectivamente , análogos correspondientes (es decir, con una sustitución de hidrógeno en la posición de R^2) y a lo largo de la presente solicitud, donde se proporciona que:

cuando n = 1, m ≠ 1; y

cuando n = 3, m ≠ 3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente

invención, donde R^2 es C(O)-NR_bR_c; en donde R_b y R_c son como se han definido anteriormente y a lo largo de la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), donde:

m es 1;

n es 2 o 3; y

R^4 es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), donde:

m es 1;

n es 2 o 3; y

R^4 es –C(O)NR_bR_c, donde cada R_b y R_c es como se ha definido anteriormente.

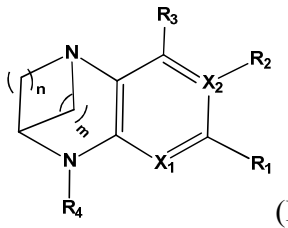
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), donde:

m es 1;

n es 2;

R^1 es -C(O)R_a o -C(O)-NR_bR_c y R^4 es –C(O)NR_bR_c; donde cada R_b y R_c es como se ha definido anteriormente.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (II):



(II);

donde:

X_1 o X_2 se selecciona independientemente entre -N o -C;

donde:

cuando X_2 es -N, R_2 no existe; o

cuando X_2 es -C, R_2 es como se ha definido anteriormente;

R^1 es hidrógeno, halógeno, -CN, carbociclilo, heterociclilo, heterociclilo -N-sustituido, arilo, heteroarilo, -C(O)R_a o -C(O)-NR_bR_c;

R^2 es halógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o –C(O)-NR_bR_c;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R^4 es hidrógeno o $–C(O)NR_bR_c$;

cada R^1, R^2, R^3 o R^4 como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, $-(CH_2)_xOH$, -C≡N, $-NR_dR_e$, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -heteroarilo, $-(CH_2)_x$-heteroarilo, $-O-(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$ o $-C(O)OR_f$;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e o R_f como se ha definido anteriormente se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o $-(CH_2)_x$heteroarilo, $-(CHR_g)_x$heteroarilo;

donde:

R_g es -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e o R_f como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, carbociclilo, $-(CH_2)_x$-carbociclilo, -heterociclilo, -O-heterociclil arilo, -heteroarilo, $-(CH_2)_x$-heteroarilo, $-O-(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$, $-(CH_2)_x$-OH o -C(O)-OH;

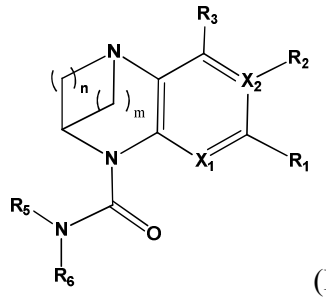
m es un número entero de 1 a 3;

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

x es 0 o un número entero de 1 a 6; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (III):



(III);

donde:

X_1 o X_2 se selecciona independientemente entre -N o -C;

en donde:

cuando X_2 es -N, R_2 no existe; o

cuando X_2 es -C, R_2 es como se ha definido anteriormente;

R^1 es hidrógeno, halógeno, -CN, carbociclilo, heterociclilo, heterociclilo -N-sustituido, arilo, heteroarilo, $-C(O)R_a$ o $-C(O)-NR_bR_c$;

R^2 es halógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o $–C(O)-NR_bR_c$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o $-(CH_2)_x$heteroarilo, $-(CHR_g)_x$heteroarilo;

donde:

cada R^1, R^2, R^3, R^5 y R^6 como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, $-(CH_2)_x$OH,

$-C\equiv N$, $-NR_dR_e$, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -heteroarilo, $-(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH) o $-C(O)OR_f$;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo

C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo;

donde:

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, -NR_hR_i, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, -heterociclilo, -O-heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH), -$(CH_2)_x$-OH o -C(O)OR_j;

donde:

cada R_h, R_i y R_j se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

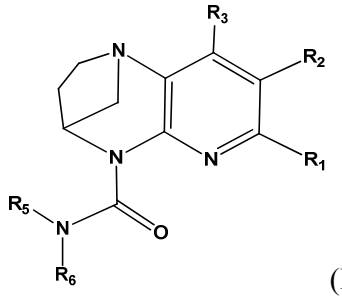
m es un número entero de 1 a 3;

n es un número entero seleccionado de 2 a 3;

x es 0 o un número entero de 1 a 6; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IV):



(IV);

donde:

R^1 es -C(O)R_a o -C(O)-NR_bR_c;

R^2 es halógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o –C(O)-NR_bR_c;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-

cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo, -$(CHR_g)_x$heteroarilo;

donde:

cada R^1, R^2, R^3, R^5 y R^6 como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, -NR_dR_e, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH) o -C(O)OR_f;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo;

donde:

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, -NR_hR_i, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, -heterociclilo, -O-heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH), -$(CH_2)_x$-OH o -C(O)OR_j;

donde:

cada R_h, R_i y R_j se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

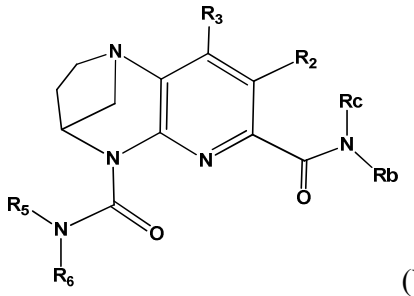
m es un número entero de 1 a 3;

n es un número entero seleccionado de 2 a 3;

x es 0 o un número entero de 1 a 6; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (V):



(V);

donde:

R^2 es halógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o –C(O)-NR_bR_c;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo, -$(CHR_g)_x$heteroarilo;

donde:

cada R^1, R^2, R^3, R^5 y R^6 como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, -NR_dR_e, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH) o -C(O)OR_f;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo;

donde:

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, -NR_hR_i, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -

alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, -heterociclilo, -O-heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$, -$(CH_2)_x$-OH o -$C(O)OR_j$;

donde:

cada R_h, R_i y R_j se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

m es un número entero de 1 a 3;

n es un número entero seleccionado de 2 a 3;

x es 0 o un número entero de 1 a 6; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente (es decir, compuestos de Formulas estructurales (I) a (V), respectivamente, análogos correspondientes (es decir, con una sustitución de hidrógeno en la posición de R^2) y a lo largo de la presente solicitud, donde se proporciona que:

cuando n = 1, m ≠ 1; y

cuando n = 3, m ≠ 3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, donde R^2 es C(O)-NR_bR_c; en donde R_b y R_c son como se han definido anteriormente y a lo largo de la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), donde:

m es 1;

n es 2 o 3; y

R^4 es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), donde:

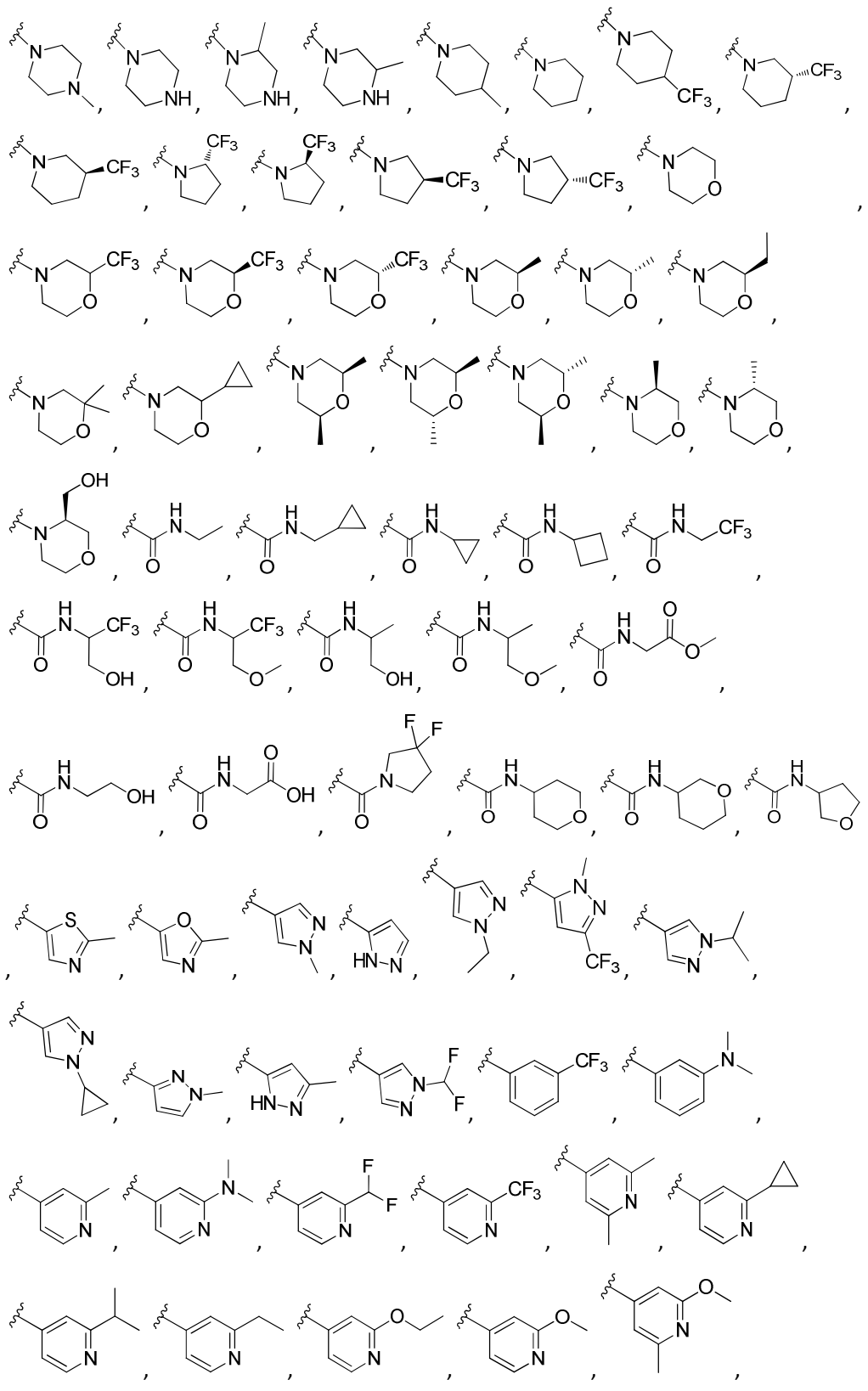
m es 1;

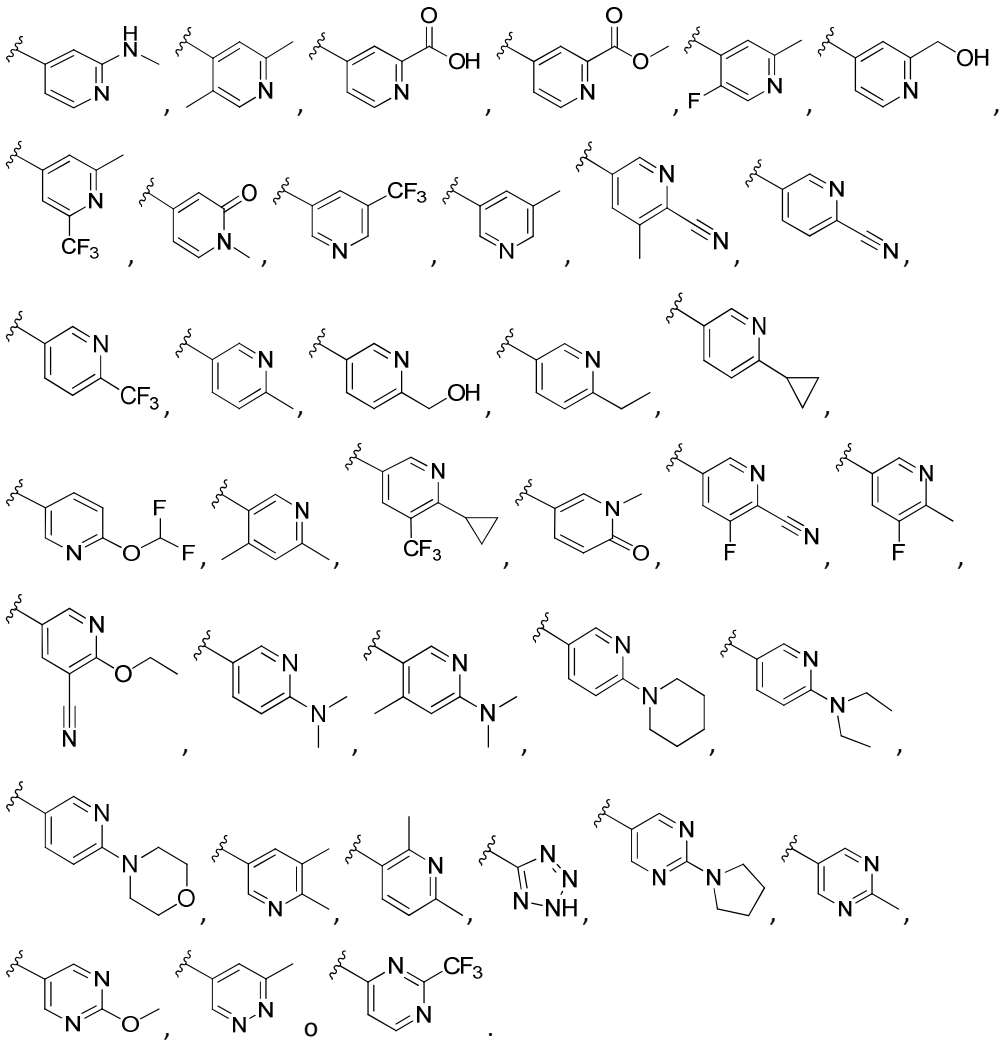
n es 2 o 3; y

R^4 es –C(O)NR_bR_c, en donde cada R_b y R_c es como se ha definido anteriormente.

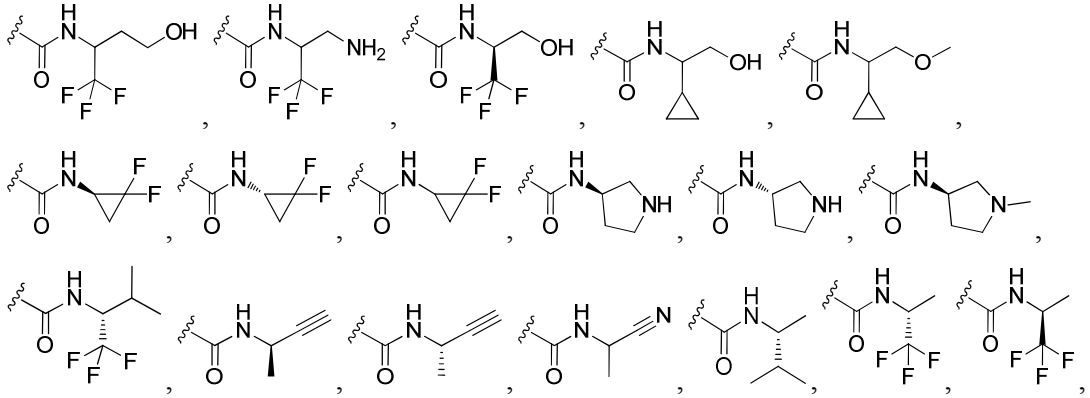
En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (I) a

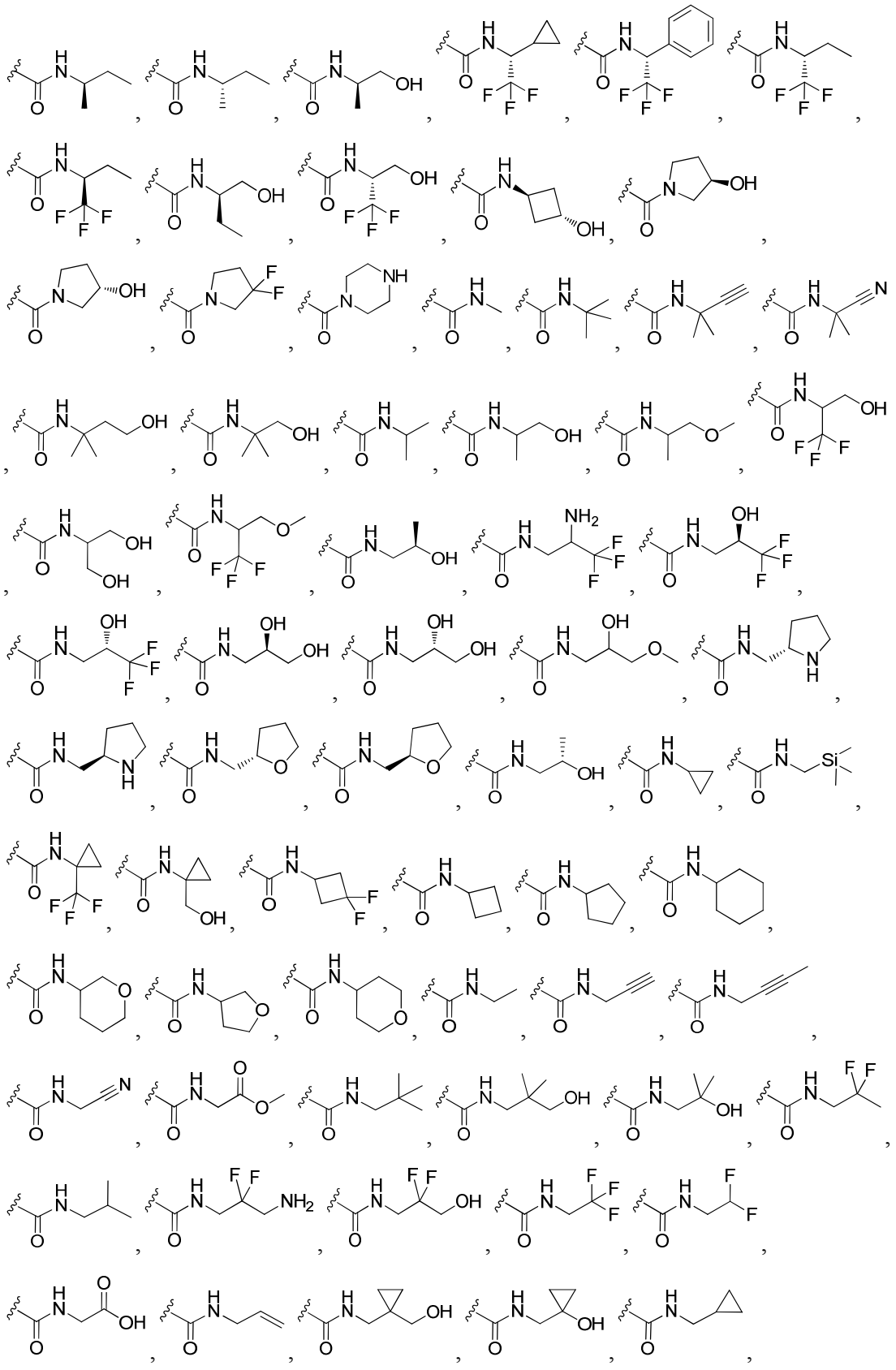
(V), respectivamente, en donde R^1 se selecciona entre:

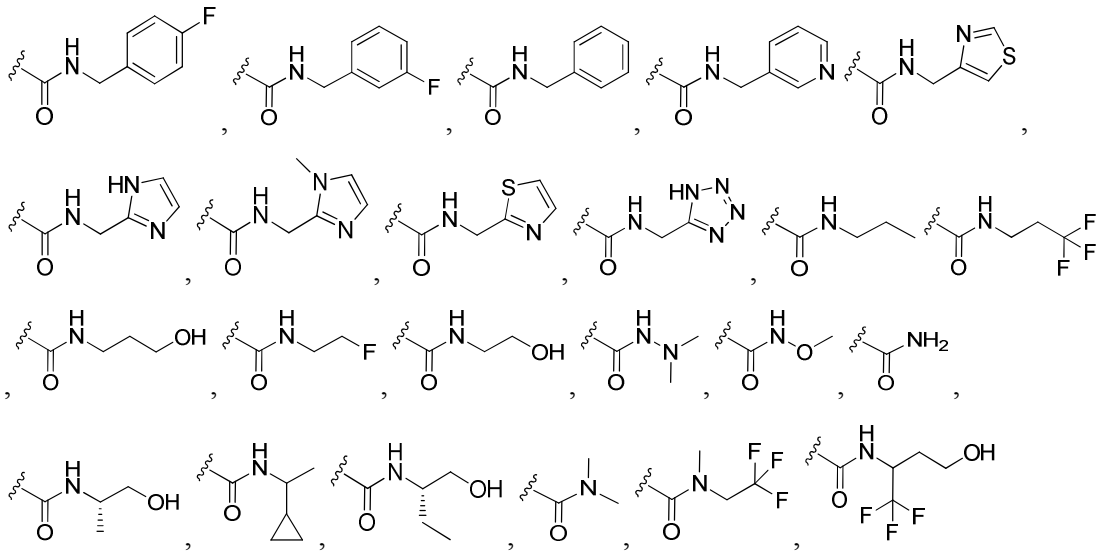




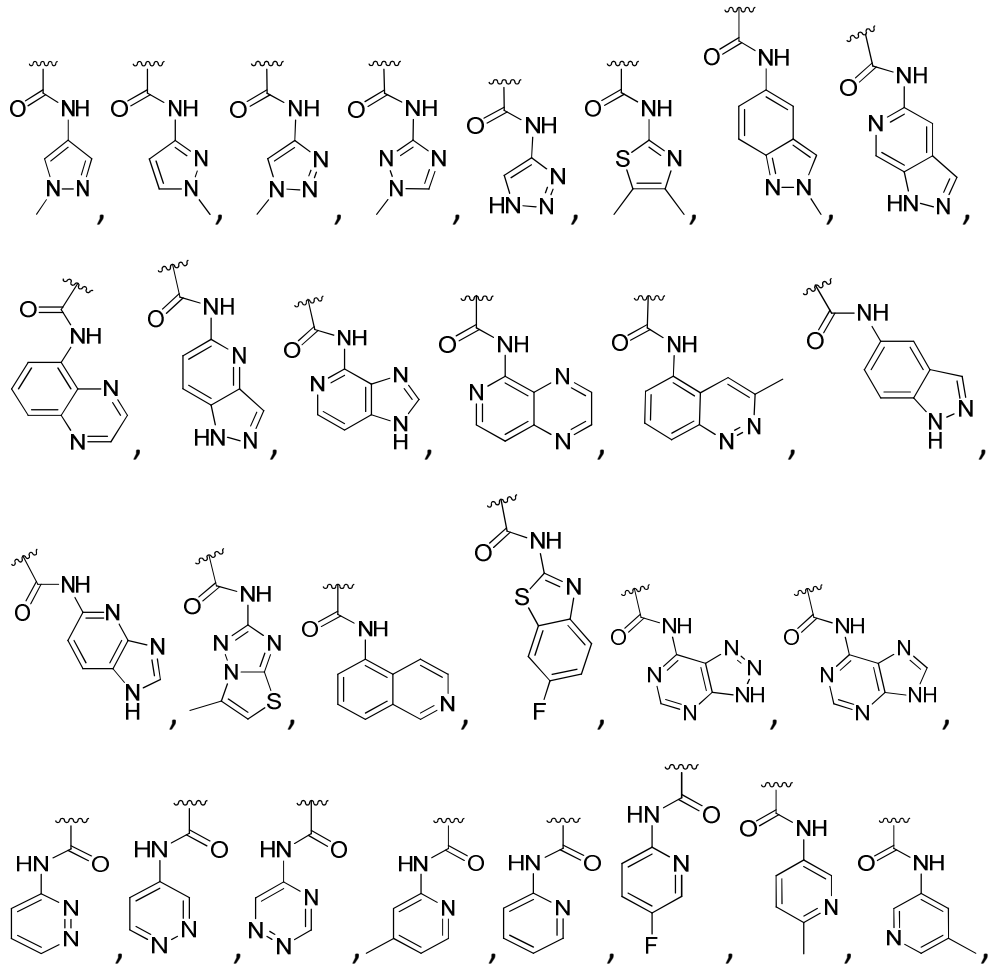
En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (I) a (V), respectivamente, en donde R^1 se selecciona entre:

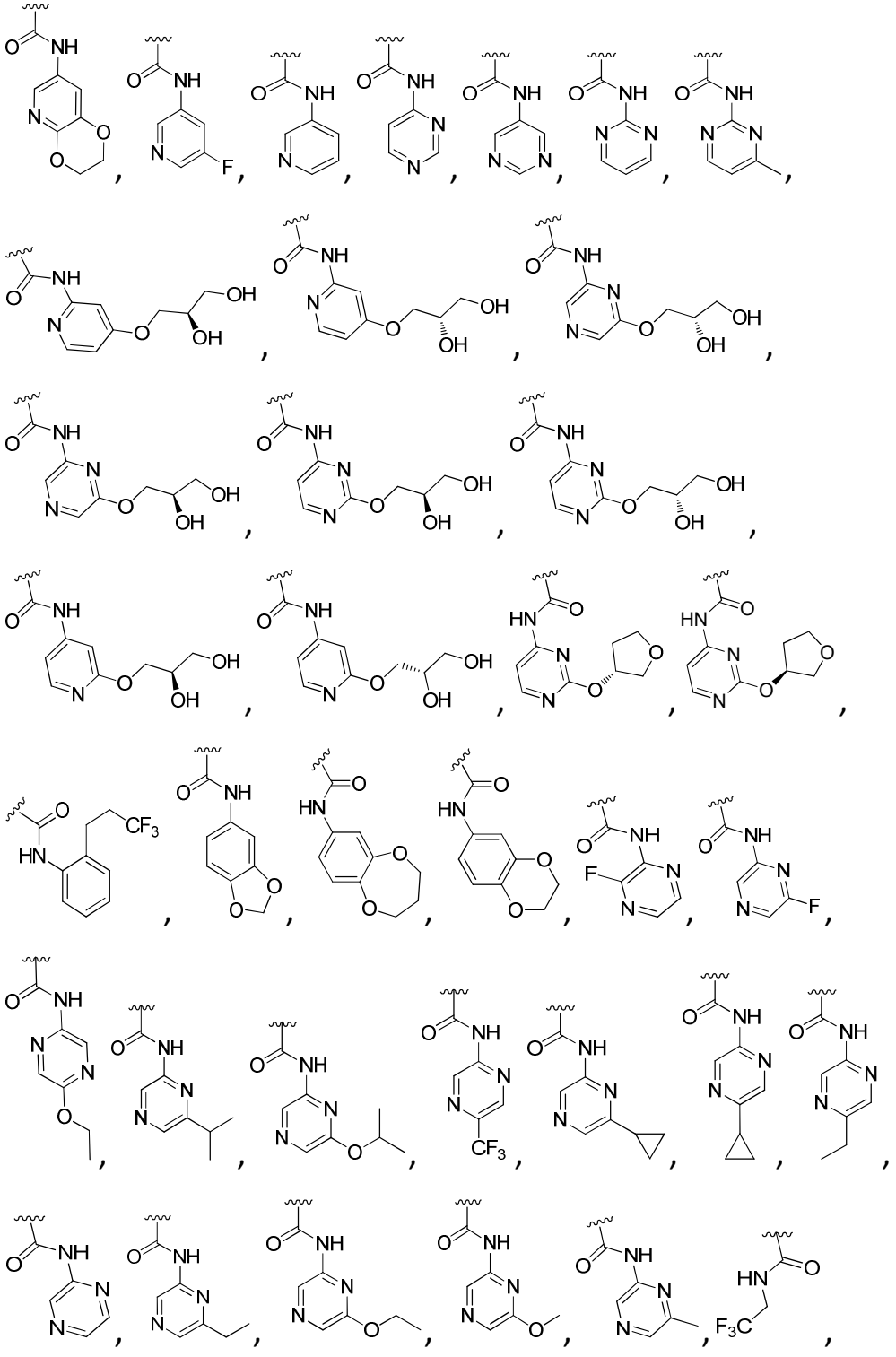


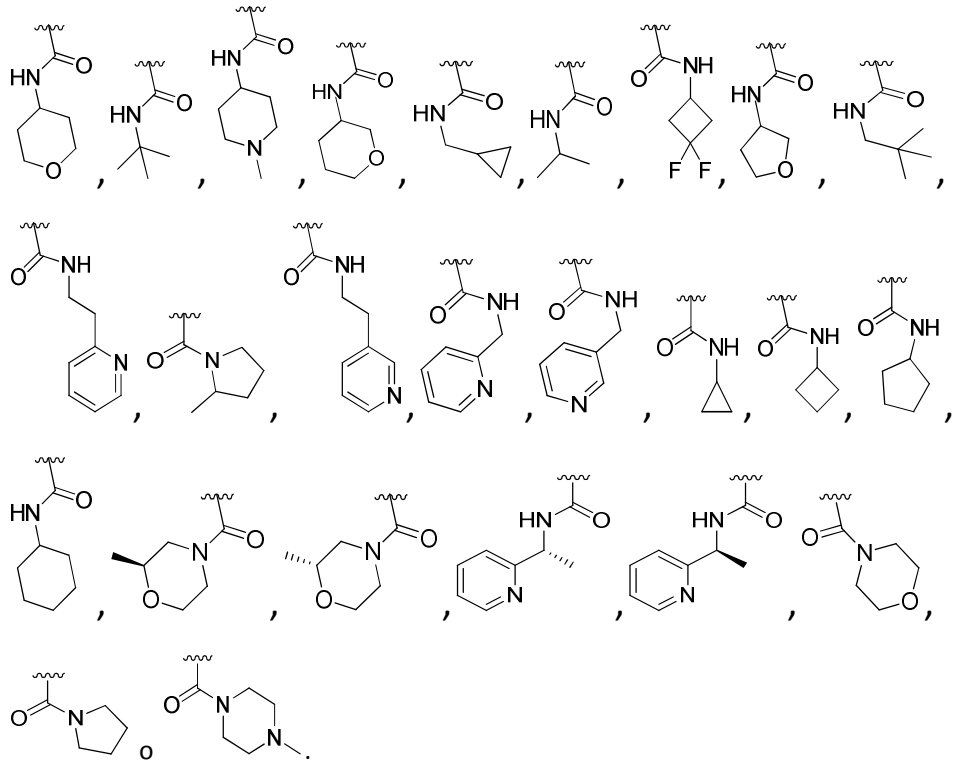




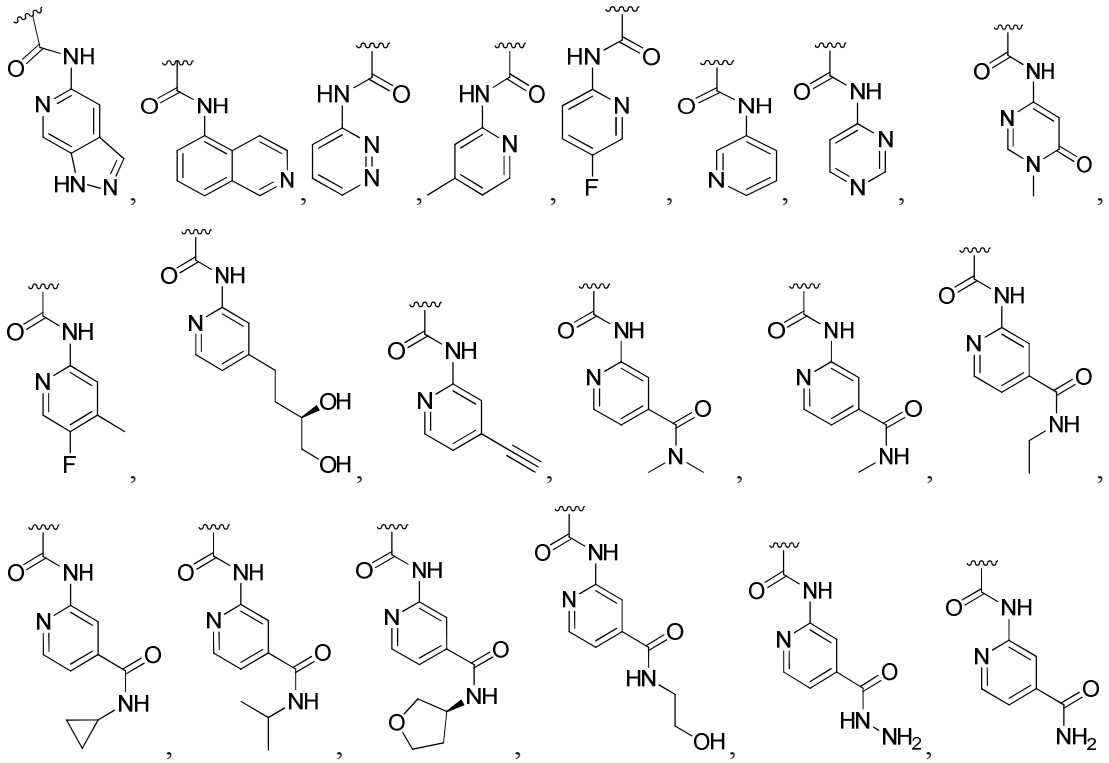
En otro aspecto, la presente invención se refiere uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (V), respectivamente, donde R^4 se selecciona entre:

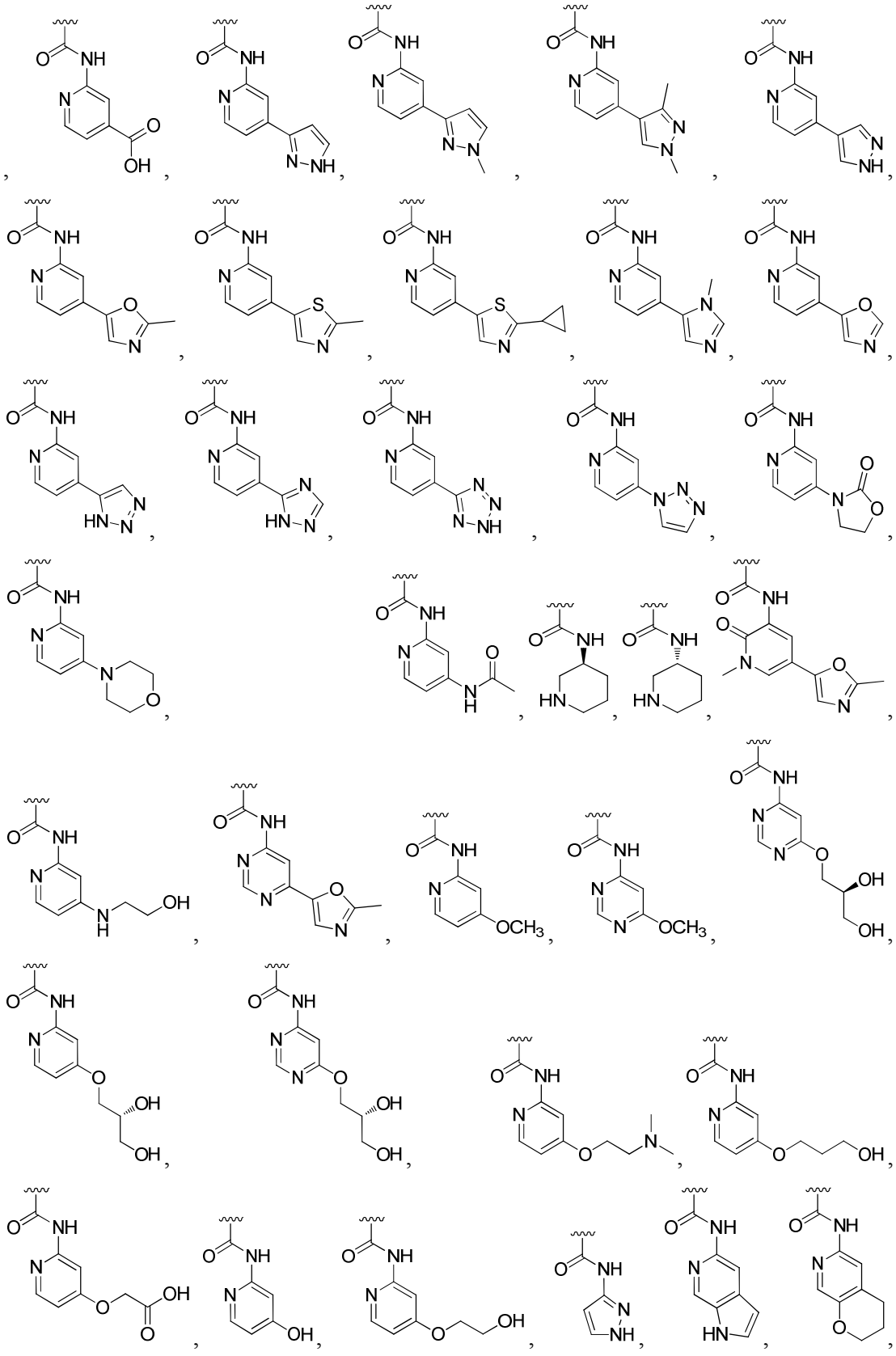


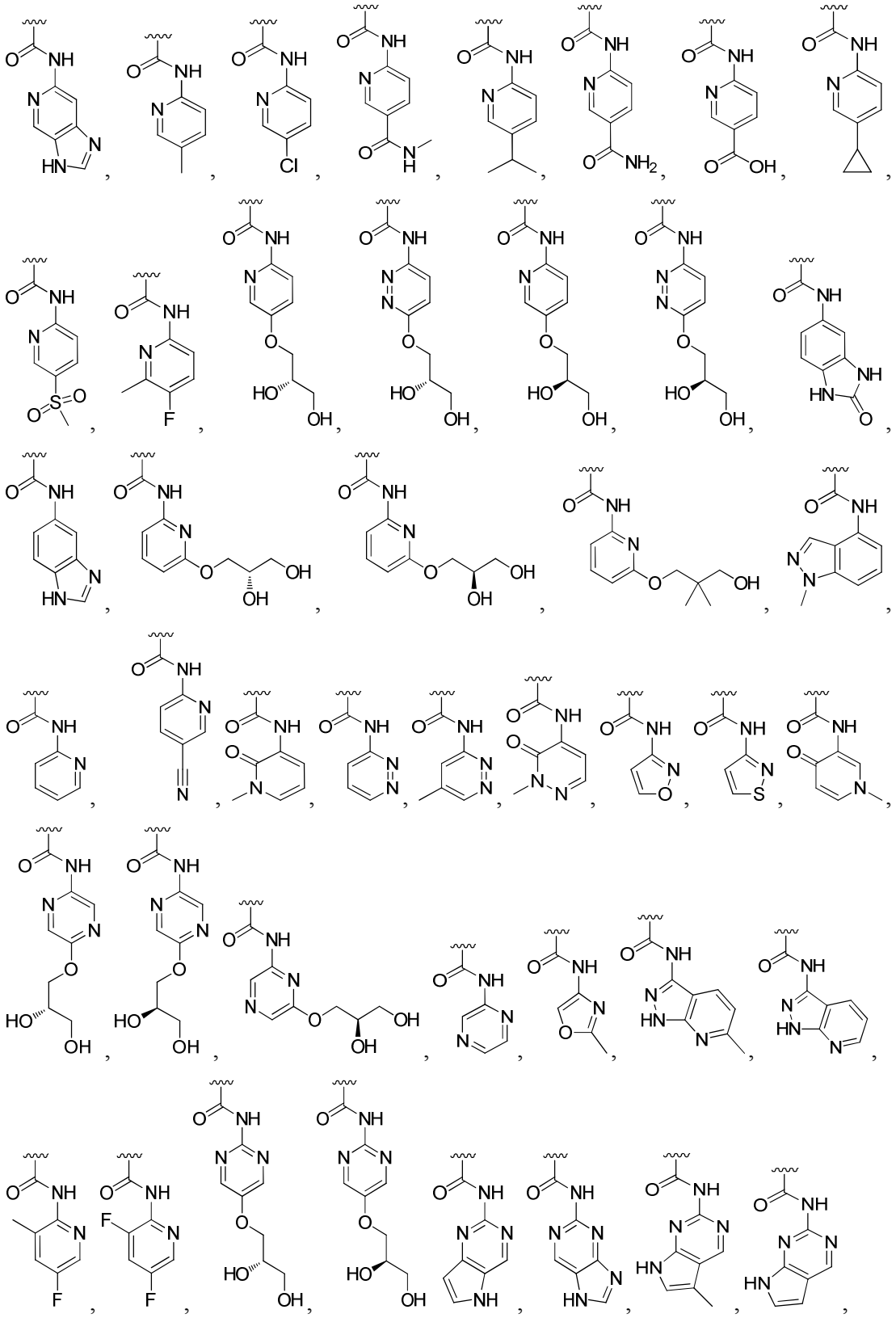


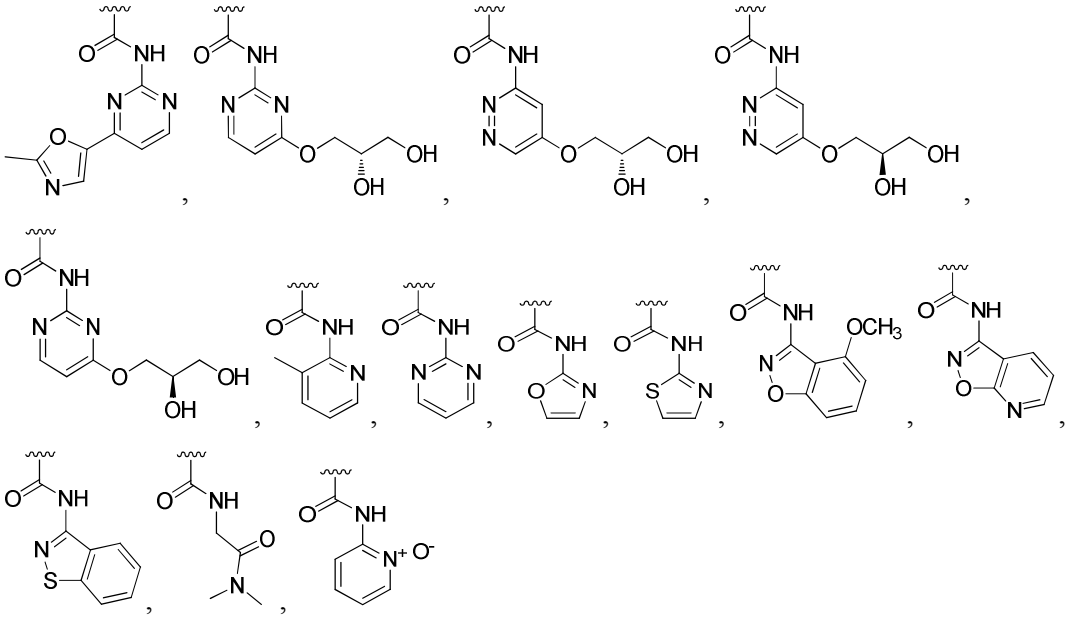


En otro aspecto, la presente invención se refiere uno o más compuestos de las Fórmulas (I) a (V), respectivamente, donde R^4 se selecciona entre:

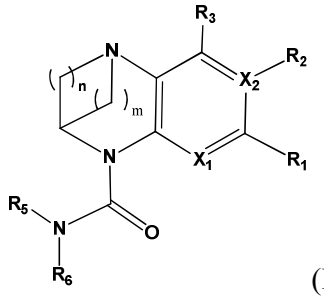








En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (III):



(III);

donde:

X_1 o X_2 se selecciona independientemente entre -N o -C;

donde:

cuando X_2 es -N, R_2 no existe; o

cuando X_2 es -C, R_2 es como se ha definido anteriormente;

R^1 es hidrógeno, halógeno, -CN, carbociclilo, heterociclilo, heterociclilo -N-sustituido, arilo, heteroarilo, $-C(O)R_a$ o $-C(O)-NR_bR_c$;

R^2 es halógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o $–C(O)-NR_bR_c$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-

cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo, -$(CHR_g)_x$heteroarilo;

en donde:

cada R^1, R^2, R^3, R^5 y R^6 como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, -NR_dR_e, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH) o -C(O)OR_f;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo;

donde:

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, NR_hR_i, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, -heterociclilo, -O-heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH), -$(CH_2)_x$-OH o -C(O)OR_j;

donde:

cada Rh, Ri y Rj se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

m es un número entero de 1 a 3;

n es un número entero seleccionado de 2 a 3;

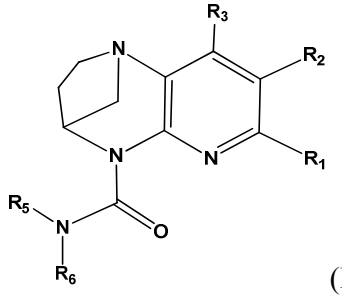
x es 0 o un número entero de 1 a 6; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente

invención , donde n es 2 o 3 y m es 1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IV):



(IV);

donde:

R^1 es hidrógeno, halógeno, -CN, carbociclilo, heterociclilo, heterociclilo -N-sustituido, arilo, heteroarilo, $-C(O)R_a$ o $-C(O)-NR_bR_c$;

R^2 es halógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o $–C(O)-NR_bR_c$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o $-(CH_2)_x$heteroarilo, $-(CHR_g)_x$heteroarilo;

donde:

cada R^1, R^2, R^3, R^5 y R^6 como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, $-(CH_2)_x$OH,
-C≡N, $-NR_dR_e$, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -heteroarilo, $-(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH) o $-C(O)OR_f$;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o $-(CH_2)_x$heteroarilo;

donde:

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, $-(CH_2)_xOH$, $-C\equiv N$, $-NR_hR_i$, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, -heterociclilo, -O-heterociclilo, arilo, -heteroarilo, $-(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$, $-(CH_2)_x$-OH o $-C(O)OR_j$;

donde:

cada R_h, R_i y R_j se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

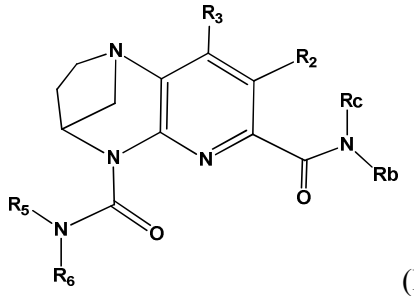
m es un número entero de 1 a 3;

n es un número entero seleccionado de 2 a 3;

x es 0 o un número entero de 1 a 6; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (V):



(IV);

en donde:

R^2 es halógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o $-C(O)-NR_bR_c$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o $-(CH_2)_x$heteroarilo, $-(CHR_g)_x$heteroarilo;

en donde:

cada R^1, R^2, R^3, R^5 y R^6 como se ha definido anteriormente opcionalmente

está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, -NR_dR_e, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -O-haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH) o -C(O)OR_f;

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo C_1-C_6, heterociclilo, -N-heterociclilo, arilo, heteroarilo o -$(CH_2)_x$heteroarilo;

en donde:

cada R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f o R_g como se ha definido anteriormente opcionalmente está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, -OH, -$(CH_2)_x$OH, -C≡N, -NR_hR_i, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, -alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -haloalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -cicloalquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_x$-cicloalquilo, heterociclilo, -heterociclilo, -O-heterociclilo, arilo, -heteroarilo, -$(CH_2)_x$-heteroarilo, -O-$(CH_2)_x$CH(OH)CH_2(OH), -$(CH_2)_x$-OH o -C(O)OR_j;

en donde:

cada R_h, R_i y R_j se selecciona independientemente entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o -haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

m es un número entero de 1 a 3;

n es un número entero seleccionado de 2 a 3;

x es 0 o un número entero de 1 a 6; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que es un análogo correspondiente o derivado de la presente invención s (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición de R^2):

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Sección 1

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos esos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (*R*) y (*S*)-, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como que entran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, están destinados a ser incluidos en esta invención.

Los compuestos y sales de los mismos descritos en el presente documento también pueden estar presentes en forma de los hidratos correspondientes (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato) o solvatos. Los disolventes adecuados para la preparación de solvatos e hidratos pueden seleccionarse generalmente por un técnico experto.

Los compuestos y sales de los mismos pueden estar presentes en formas amorfas o cristalinas (incluyendo co-cristalina y polimorfa).

Compuestos moduladores de sirtuina de la invención modulan provechosamente el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina, particularmente la actividad desacetilasa de la proteína sirtuina.

Por separado o además de las propiedades anteriores, ciertos compuestos moduladores de sirtuina de la invención no tienen sustancialmente una o más de las siguientes actividades: inhibición de PI3-quinasa, inhibición de aldorreductasa, inhibición de tirosina quinasa, transactivación de EGFR tirosina quinasa, dilatación coronaria o actividad espasmolítica, a concentraciones del compuesto que son eficaces para modular la actividad de desacetilación de una proteína sirtuina (por ejemplo, tal como una proteína SIRT1 y/o SIRT3).

Un grupo "alquilo" o un "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificado que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 10, a menos que se defina lo contrario. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificados incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo C_1-C_4 de cadena lineal o ramificado también se denomina un grupo "alquilo inferior".

En cualquiera de las realizaciones anteriores, un grupo sustituido con alcoxi C_1-C_4 pueden

incluir uno o más sustituyentes alcoxi, tal como uno, dos o tres grupos metoxi o un grupo metoxi y un grupo etoxi, por ejemplo. Los sustituyentes alcoxi C_1-C_4 ejemplares incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, un grupo sustituido con hidroxi puede incluir uno o más sustituyentes hidroxi, tal como dos o tres grupos hidroxi.

Un "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

Una "sustitución de halógeno" o sustitución "halo" designa el reemplazo de uno o más hidrógenos por F, Cl, Br o I.

En un aspecto, el término haloalquilo se define como cualquier radical alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un átomo de halógeno. En cualquiera de las realizaciones anteriores, un grupo "halo-sustituido" incluye desde un sustituyente halo hasta sustitución perhalo. El alquilo C_1-C_4 halo-sustituido ejemplar incluye CFH_2, $CClH_2$, $CBrH_2$, CF_2H, CCl_2H, CBr_2H, CF_3, CCl_3, CBr_3, CH_2CH_2F, CH_2CH_2Cl, CH_2CH_2Br, CH_2CHF_2, $CHFCH_3$, $CHClCH_3$, $CHBrCH_3$, CF_2CHF_2, CF_2CHCl_2, CF_2CHBr_2, $CH(CF_3)_2$, y $C(CF_3)_3$. Alquilo C_1-C_4 perhalo-sustituido, por ejemplo, incluye CF_3, CCl_3, CBr_3, CF_2CF_3, CCl_2CF_3 y CBr_2CF_3.

Los términos "alquenilo" ("alqueno") y "alquinilo" ("alquino") se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los grupos alquilo descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, un grupo "carbociclo" puede referirse a una realización de carbociclo monocíclico y/o una realización de carbociclo policíclico, tal como una realización de carbociclo condensado, puenteado o bicíclico. Los grupos "carbociclo" de la invención pueden referirse adicionalmente a una realización de carbociclo aromático y/o una realización de carbociclo no aromático o, en el caso de realizaciones policíclicas, un carbociclo que tiene uno o más anillos aromáticos y/o uno o más anillos no aromáticos. Las realizaciones de carbociclo policíclico pueden ser un anillo bicíclico, un anillo condensado o un biciclo puenteado. Los carbociclos ejemplares no limitantes incluyen fenilo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno, amantadina, ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno, adamantano, decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, norbornano, decalina, espiropentano, memantina, biperideno,

rimantadina, alcanfor, colesterol, 4-fenilciclcohexanol, biciclo[4.2.0]octano, memantina y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, un grupo "heterociclo" puede referirse a una realización de heterociclo monocíclico y/o una realización heterocíclica policíclica, tal como una realización de heterociclo condensado, puenteado o bicíclico. Los grupos "heterociclo" de la invención pueden referirse adicionalmente a una realización de heterociclo aromático y/o una realización de heterociclo no aromático o, en el caso de realizaciones policíclicas, un heterociclo que tiene uno o más anillos aromáticos y/o uno o más anillos no aromáticos. Las realizaciones de heterociclo policíclico pueden ser un anillo bicíclico, un anillo condensado o un biciclo puenteado. Los heterociclos ejemplares no limitantes incluyen piridilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, benzofurano, indol, quinolina, lactonas, lactamas, benzodiazepina, indol, quinolina, purina, adenina, guanina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol, hexamina y metenamina.

"Alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que tiene el número especificado de átomos de carbono miembros y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro de la cadena. Por ejemplo, alquenilo C_2-C_6 se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono miembros. En determinadas realizaciones, los grupos alquenilo tienen un doble enlace carbono-carbono dentro de la cadena. En otras realizaciones, los grupos alquenilo tienen más de un doble enlace carbono-carbono dentro de la cadena. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento. Los grupos alquenilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquenilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquenilo incluye etilenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

"Alcoxi" se refiere a un resto de alquilo unido a través de un puente de oxígeno (es decir un grupo –O-alquilo C_1-C_6 en donde C_1-C_6 se define en el presente documento). Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

"Alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que tiene el número especificado de átomos de carbono miembros y que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono dentro de la cadena. Por ejemplo, alquinilo C_2-C_6 se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos miembros. En determinadas realizaciones,

los grupos alquinilo tienen un triple enlace carbono-carbono dentro de la cadena. En otras realizaciones, los grupos alquinilo tienen más de un triple enlace carbono-carbono dentro de la cadena. En beneficio de la claridad, las cadenas de hidrocarburo insaturado que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono dentro de la cadena y uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro de la cadena se denominan grupos alquinilo. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento. Los grupos alquinilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquinilo incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

La expresión “carbociclo aromático” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático que contiene al menos un anillo aromático. El anillo puede estar condensado o unido de otro modo a otros anillos carbocíclicos aromáticos o anillos carbocíclicos no aromáticos. Los ejemplos de grupos de carbociclo aromático incluyen grupos aromáticos carbocíclicos, tales como fenilo, naftilo y antracilo.

“Azabiciclo” se refiere a una molécula bicíclica que contiene un átomo de nitrógeno en el esqueleto del anillo. Los dos anillos del biciclo pueden estar condensados en dos átomos mutuamente enlazados, por ejemplo, indol, a lo largo de una secuencia de átomos, por ejemplo, azabiciclo[2.2.1]heptano, o unidos en un solo átomo, por ejemplo, espirociclo.

“Biciclo” o “bicíclico” se refiere a un sistema de dos anillos en donde uno, dos o tres o más átomos están compartidos entre los dos anillos. Biciclo incluye biciclos condensados en los que dos átomos adyacentes están compartidos por cada uno de los dos anillos, por ejemplo, decalina, indol. Biciclo también incluye espiro biciclos en los que dos anillos comparten un solo átomo, por ejemplo, espiro[2.2]pentano, 1-oxa-6-azaespiro[3.4]octano. Biciclo incluye además biciclos puenteados en los que al menos tres átomos están compartidos entre dos anillos, por ejemplo, norbornano.

Los compuestos de “biciclo puenteado” son sistemas de anillo bicíclicos en los que al menos tres átomos están compartidos por ambos anillos del sistema, es decir, estos incluyen al menos un puente de uno o más átomos que conectan dos átomos de cabeza de puente. Azabiciclo puenteado se refiere a una molécula bicíclica puenteada que contiene un átomo de nitrógeno en al menos uno de los anillos.

El término “Boc” se refiere a un grupo terc-butiloxicarbonilo (un grupo protector de amina común).

Los términos “carbociclo” y “carbocíclico”, como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo saturado o insaturado en donde cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye carbociclos aromáticos y carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen tanto anillos cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están saturados, y anillos cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace. "Carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse entre anillos no aromáticos y aromáticos. Carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos están compartidos entre los dos anillos. La expresión "carbociclo condensado" se refiere a un carbocíclico bicíclico en donde cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo condensado puede seleccionarse entre anillos no aromáticos o aromáticos. En una realización ejemplar, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede estar condensado a un anillo no aromático o aromático, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos no aromáticos y aromáticos, según lo permita la valencia, está incluida en la definición de carbocíclico. Los "carbociclos" ejemplares incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos condensados ejemplares incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los "carbociclos" pueden estar sustituidos en una cualquiera o más posiciones capaces de portar un átomo de hidrógeno.

Un grupo “cicloalquilo” es un anillo de hidrocarburo cíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono miembros que está completamente saturado (no aromático). Típicamente, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, more típicamente de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_6 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un grupo "cicloalquenilo" es un anillo hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces dentro del anillo. Por ejemplo, cicloalquenilo C_3-C_6 se refiere a un grupo

cicloalquenilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono miembros. En determinadas realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. En otras realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen más de un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Los anillos cicloalquenilo no son aromáticos. Los grupos cicloalquenilo son sistemas de anillo monocíclicos. Los grupos cicloalquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento. Cicloalquenilo incluye ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo aromático. Los grupos arilo son sistemas de anillo monocíclicos o sistemas de anillo bicíclicos. Anillo arilo monocíclico se refiere a fenilo. Los anillos arilo bicíclicos se refieren a naftilo y a anillos en los que el fenilo está condensado con un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 5, 6 o 7 átomos de carbono miembros. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento.

La expresión "heteroarilo" o "heterociclo aromático" incluye estructuras de anillo individuales aromáticas sustituidas o no sustituidas, preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillo que tienen uno o dos anillos en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo aromático, heteroarilo y/o heterociclilo. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico", como se usan en el presente documento, se refiere a un anillo no aromático o aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre, por ejemplo, N, O, átomos B y S, preferiblemente N, O, o S. El término "heterociclo" incluye tanto "heterociclos aromáticos" como "heterociclos no aromáticos". Los heterociclos incluyen anillos monocíclicos de 4-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Heterociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos están compartidos entre los dos anillos. Cada anillo de un heterociclo bicíclico puede seleccionarse entre anillos no aromáticos y aromáticos. La expresión

"heterociclo condensado" se refiere a un heterociclo bicíclico en donde cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un heterociclo condensado puede seleccionarse entre anillos no aromáticos y aromáticos. En una realización ejemplar, un anillo aromático, por ejemplo, piridilo, puede estar condensado a un anillo no aromático o aromático, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano, pirrolidina, 2,3-dihidrofurano o ciclohexeno. Los grupos "heterociclo" incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, benzofurano, indol, quinolina, lactonas y lactamas. Los "heterociclos condensados" ejemplares incluyen benzodiazepina, indol, quinolina, purina y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol. Los "heterociclos" pueden estar sustituidos en una cualquiera o más posiciones capaces de portar un átomo de hidrógeno.

Los "anillos monocíclicos" incluyen heteroarilo o carbociclo aromático de 5-7 miembros, cicloalquenilo o cicloalquilo de 3-7 miembros y heterociclo no aromático de 5-7 miembros. Los grupos monocíclicos ejemplares incluyen carbociclos o heterociclos sustituidos o no sustituidos, tales como tiazolilo, oxazolilo, oxazinilo, tiazinilo, ditianilo, dioxanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furanilo, tetrahidrofuranoílo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, piridinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, tiofenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cicloheptanilo, azetidinilo, oxetanilo, tiiranilo, oxiranilo, aziridinilo y tiomorfolinilo.

"Átomos miembros" se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Donde hay presente más de un átomo miembro en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está enlazado covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Los átomos que constituyente un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros en la cadena o anillo.

"Opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, puede estar sin sustituir o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes según se definen en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "sustituido" significa sustitución de un átomo de hidrógeno en una estructura con un átomo o molécula distinto de hidrógeno. "Sustituido" en referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes definidos. Un átomo sustituible, tal como un

“nitrógeno sustituible” es un átomo que porta un átomo de hidrógeno en al menos una forma de resonancia. El átomo de hidrógeno puede estar sustituido por otro átomo o grupo, tal como un grupo CH_3 u OH. Por ejemplo, el nitrógeno en una molécula de piperidina es sustituible si el nitrógeno está enlazado a un átomo de hidrógeno. Si, por ejemplo, el nitrógeno de una piperidina está enlazado a un átomo distinto de hidrógeno, el nitrógeno no es sustituible. Un átomo que no puede portar un átomo de hidrógeno en ninguna forma de resonancia no es sustituible. . Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable (es decir uno que no experimente espontáneamente transformación, tal como por hidrólisis, reordenamiento, ciclación o eliminación, y que sea lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea adecuado) átomos miembros dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre y cuando tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En el presente documento se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son únicamente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. Como se usa en el presente documento, el término “estable” se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en el presente documento.

Compuestos deuterados

Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen variantes parcial y totalmente deuteradas. En determinadas realizaciones, pueden usarse variantes deuteradas para estudios cinéticos. Un experto en la materia puede seleccionar los sitios en los que están presentes dichos átomos de deuterio.

La invención también incluye diversas formas deuteradas de los compuestos de las Fórmulas (I) a (V) o sus sales farmacéuticamente aceptables. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede estar reemplazado independientemente por un átomo de deuterio. Una persona con una habilidad común en

la técnica sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de Fórmulas(I) a (IV) de la presente invención. Por ejemplo, materiales deuterados, tales como grupos alquilo, pueden prepararse por técnicas convencionales (véase, por ejemplo: methyl-d_3-amine disponible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, Cat. N.º 489.689-2).

ISÓTOPOS

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente que idénticos a los enumerados en las Fórmulas (I) y (IV) pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado de la forma más común en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{123}I o ^{125}I.

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos, tales como ^{3}H o ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, 3H y de carbono-14, es decir, 14C, se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones).

PUREZA

Debido a que los compuestos de la presente invención están destinados a su uso en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos un 60 % puros, más adecuadamente al menos un 75 % puros y preferiblemente al menos 85 %, especialmente al menos 98 % puros (% son en una base peso a peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

SALES

En determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden contener un grupo funcional ácido. En otras realizaciones determinadas, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I

pueden contener un grupo funcional básico. Por lo tanto, el técnico experto apreciará que pueden prepararse esas sales de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I. De hecho, en determinadas realizaciones de la invención, pueden preferirse sales de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I sobre la base libre o ácido libre respectivo porque, por ejemplo, tales sales pueden conferir una mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando de esta modo la formulación en una forma de dosificación.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de Fórmulas (I) a (V) son adecuadamente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19.

También se incluyen en la presente invención sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos de la presente invención que poseen grupos suficientemente ácidos, suficientemente básicos o ambos grupos funcionales, pueden reaccionar con cualquiera de una diversidad de bases inorgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal. Como alternativa, los compuestos que están inherentemente cargados, tales como aquellos con nitrógeno cuaternario, pueden formar una sal con un contraión adecuado (por ejemplo, un haluro, tal como bromuro, cloruro o fluoruro, particularmente bromuro).

Los ácidos empleados habitualmente para formar sales de adición de ácidos son ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenil-sulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de dichas sales incluyen el sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, y similares.

Las sales de adición de bases incluyen las obtenidas a partir de bases inorgánicas,

tales como amonio o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen, por lo tanto, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato potásico, y similares.

"Exceso enantiomérico" o "ee" es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como un porcentaje. Como resultado, puesto que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0 % ee). Sin embargo, si un enantiómero está enriquecido de manera que constituye el 95 % del producto, el exceso enantiomérico sería del 90 % ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).

“Enriquecido enantioméricamente” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor de cero. Por ejemplo, enriquecido enantioméricamente se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor del 50 % ee, mayor del 75 % ee o mayor del 90 % ee.

“Enantioméricamente puro” se refiere a productos cuyo excesos enantiomérico es 99 % ee o superior.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos o animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados un centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos.

Centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que contienen uno o más centro quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas diastereoméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente y diastereoméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución puede realizarse (1) mediante formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específicos de estereoisómero, por ejemplo mediante oxidación enzimática o reducción; o (3) mediante cromatografía de gas-líquido o líquido en un entorno quiral, por ejemplo, un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral de enlace o en presencia de un disolvente quiral. El técnico experto apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en una sal diastereomérica, complejo o derivado, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Cuando un compuesto descrito o su sal se nombra o representa mediante una estructura, debe entenderse que el compuesto o sal, incluyendo solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o sal, o solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, también pueden mostrar polimorfismo (es decir la capacidad de aparecer en formas cristalinas diferentes). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como “polimorfos”.

A la luz de esto, las formas de sal de la presente invención (es decir, que pueden incluir polimorfos diferentes, formas anhidras, solvatos o hidratos de las mismas) pueden mostrar un polimorfismo característico. Como se entiende convencionalmente en la técnica, polimorfismo se define como una capacidad de un compuesto para cristalizar como más de una especie cristalina o "polimórfica" distinta. Un polimorfo se define como una fase cristalina sólida de un compuesto con al menos dos disposiciones o formas polimórficas diferentes de la molécula de compuesto en estado sólido.

Las formas polimórficas de cualquier compuesto dado, incluyendo aquellos de la presente invención, se definen mediante la misma fórmula química o composición y son tan distintas en estructura cristalina como estructuras cristalinas de dos compuestos químicos diferentes. Tales compuestos pueden diferir en empaquetamiento, disposición geométrica de las redes cristalinas respectivas, etc.

Debe apreciarse que cuando se nombra o representa mediante una estructura, el compuesto descrito, o solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, también incluye todos los polimorfos de los mismos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en su empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino.

A la luz de lo anterior, las propiedades químicas y/o físicas o características varían con cada forma polimórfica distinta, que pueden incluir variaciones en solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc.

También pueden formarse solvatos y/o hidratos de formas de sal cristalinas de la presente invención cuando se incorporan moléculas de disolvente en la estructura de red cristalina de la molécula de compuesto durante el proceso de cristalización. Por ejemplo, las formas de solvato de la presente invención pueden incorporar disolventes no acuosos, tales como metanol y similares como se describe más adelante en el presente documento. Las formas de hidrato son formas de solvato, que incorporan agua como un disolvente en una red cristalina.

Anhidro con respecto al polimorfismo de estado sólido se refiere a una estructura cristalina que no contiene ningún disolvente cristalino repetido en la red. Sin embargo, los materiales cristalinos pueden ser porosos y pueden mostrar una adsorción superficial reversible de agua.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Sección 2

1. Definiciones

Como se usa en la presente memoria, los siguientes términos y expresiones tendrán los significados expuestos posteriormente. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia.

El término "agente" se usa en la presente memoria para indicar un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica (tal como un ácido nucleico, un anticuerpo, una proteína o parte de la misma, por ejemplo, un péptido), o un extracto preparado a partir de materiales biológicos tales como bacterias, plantas, hongos, o células o tejidos de animales (particularmente mamíferos).

El término "biodisponible", cuando hace referencia a un compuesto, se reconoce en la técnica y se refiere a una forma de un compuesto que permite que toda o una parte de la cantidad de compuesto administrada sea absorbida por, se incorpore en, o esté de otro modo fisiológicamente disponible para un sujeto o paciente al que se administra.

"Parte biológicamente activa de una sirtuina" se refiere a una parte de una proteína sirtuina que tiene una actividad biológica, tal como la capacidad de desacetilar ("catalíticamente activa"). Partes catalíticamente activas de una sirtuina pueden comprender el dominio de núcleo de sirtuinas. Partes catalíticamente activas de SIRT1 que tienen el N.º de Referencia de GenBank NP_036370 que abarcan el dominio de unión a NAD^+ y el dominio de unión a sustrato, por ejemplo, pueden incluir sin limitación, los aminoácidos 240-664 o 240-505 del N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que están codificados por el polinucleótido del N.º de Referencia de GenBank NM_012238. Por lo tanto, esta región se denomina en ocasiones el dominio de núcleo. Otras partes catalíticamente activas de SIRT1, también denominadas en ocasiones dominios de núcleo, incluyen aproximadamente los aminoácidos 261 a 447 del N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que están codificados por los nucleótidos 834 a 1394 del N.º de Referencia de GenBank NM_012238; aproximadamente los aminoácidos 242 a 493 del N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que están codificados por los nucleótidos 777 a 1532 del N.º de Referencia de GenBank NM_012238; o aproximadamente los aminoácidos 254 a 495 del N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que están codificados por los nucleótidos 813 a 1538 del N.º de Referencia de GenBank NM_012238. Otra parte "biológicamente activa" de SIRT1 es los aminoácidos 62-293 o 183-225 del N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que comprenden un dominio N terminal del dominio de núcleo que es importante para el sitio de unión al compuesto.

La expresión "animales de compañía" se refiere a gatos y perros. Como se usa en la presente memoria, el término "perro(s)" indica cualquier miembro de la especie *Canis familiaris*, de la que existe un gran número de diferentes razas. El término "gato(s)" se refiere a un animal felino que incluye gatos domésticos y otros miembros de la familia félidos, Género *Felis*.

La "diabetes" se refiere al azúcar elevado en sangre o a la cetoacidosis, así como a anomalías metabólicas crónicas generales que surgen a causa de un estado de azúcar elevado en sangre o de una reducción en la tolerancia a la glucosa. La "diabetes" abarca las formas de tipo I y de tipo II (diabetes mellitus no insulinodependiente o NIDDM) de la

enfermedad. Los factores de riesgo para la diabetes incluyen los siguientes factores: diámetro de la cintura de más de 101,6 centímetros (40 pulgadas) para hombres o de 88,9 centímetros (35 pulgadas) para las mujeres, presión sanguínea de 130/85 mmHg o mayor, triglicéridos por encima de 150 mg/dl, glucosa en sangre en ayunas mayor de 100 mg/dl o lipoproteínas de alta densidad por debajo de 40 mg/dl en hombres o de 50 mg/dl en mujeres.

El término "DE_{50}" se refiere a la medida reconocida en la técnica de dosis eficaz. En determinadas realizaciones, DE_{50} significa la dosis de un fármaco que produce un 50 % de su respuesta o efecto máximo, o como alternativa, la dosis que produce una respuesta predeterminada en el 50 % de los sujetos o preparaciones de ensayo, tales como tejidos o células aislados. El término "DL_{50}" se refiere a la medida reconocida en la técnica de dosis letal. En determinadas realizaciones, DL_{50} significa la dosis de un fármaco que es letal en el 50 % de los sujetos de ensayo. La expresión "índice terapéutico" es una expresión reconocida en la técnica que se refiere al índice terapéutico de un fármaco, definido como DL_{50}/DE_{50}.

El término "hiperinsulinemia" se refiere a un estado en un individuo en el que el nivel de insulina en la sangre es mayor de lo normal.

La expresión "resistencia a la insulina" se refiere a un estado en el que una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica por debajo de lo normal en relación a la respuesta biológica en un sujeto que no tiene resistencia a la insulina.

Un "trastorno de resistencia a insulina", como se analiza en la presente memoria, se refiere a cualquier enfermedad o afección que está causada por o a la que contribuye la resistencia a la insulina. Los ejemplos incluyen: diabetes, obesidad, síndrome metabólico, síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, resistencia a insulina, presión sanguínea elevada, hipertensión, colesterol en sangre elevado, dislipidemia, hiperlipidemia, enfermedad aterosclerótica, incluyendo ictus, enfermedad de la arteria coronaria o infarto de miocardio, hiperglucemia, hiperinsulinemia y/o hiperproinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada, liberación de insulina retardada, complicaciones diabéticas, incluyendo enfermedad coronaria, Angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, funciones cognitivas en la demencia, retinopatía, neuropatía periférica, nefropatía, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, algunos tipos de cáncer (tales como de endometrio, mama, próstata y colon), complicaciones durante el embarazo, mala salud reproductiva femenina (tales como

irregularidades menstruales, infertilidad, ovulación irregular, síndrome del ovario poliquístico (PCOS)), lipodistrofia, trastornos relacionados con colesterol, tales como cálculos biliares, colecistitis y colelitiasis, gota, apnea del sueño obstructiva y problemas respiratorios, artrosis y pérdida de hueso, por ejemplo, osteoporosis en particular.

La expresión "animales ganaderos" se refiere a cuadrúpedos domesticados, lo que incluye los que se crían para carne y diversos productos secundarios, por ejemplo, un animal bovino incluyendo vacas y otros miembros del género *Bos*, jun animal porcino incluyendo cerdo doméstico y otros miembros del género *Sus*, un animal ovino incluyendo ovejas y otros miembros del género *Ovis*, cabras domésticas y otros miembros del género *Capra*; cuadrúpedos domesticados que se crían para tareas especializadas tales como el uso como una bestia de carga, por ejemplo, un animal equino incluyendo caballos domésticos y otros miembros de la familia équidos, género *Equus*.

El término "mamífero" se conoce en la técnica y los mamíferos ejemplares incluyen seres humanos, primates, animales de granja (incluyendo bovinos, porcinos, etc.), animales de compañía (por ejemplo, cánidos, félidos, etc.) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

Los individuos "obesos" o los individuos que padecen obesidad son, en general, individuos que tienen un índice de masa corporal (IMC) de al menos 25 o mayor. La obesidad puede estar o no asociada a la resistencia a la insulina.

Las expresiones “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral” están reconocidas en la técnica y se refieren a vías de administración distintas a la administración entérica y tópica, habitualmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Un "paciente", “sujeto”, “individuo” u “hospedador” se refiere a un ser humano o a un animal no humano.

La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica y se refiere a un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en el transporte de cualquier composición objeto o de componentes de la misma. Cada transportador tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con la

composición objeto y sus componentes y no lesivo para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadas con fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

El término "prevenir" se reconoce en la técnica y cuando se usa en relación a una afección, tal como una reaparición local (por ejemplo, dolor), una enfermedad tal como cáncer, un complejo de síndrome tal como una insuficiencia cardíaca o cualquier otra afección médica, se entiende bien en la técnica, e incluye administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retarda la aparición de, los síntomas de una afección médica en un sujeto en relación a un sujeto que no recibe la composición. Por tanto, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico en relación con una población de control no tratada, y/o retardar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población de control no tratada, por ejemplo, en una cantidad estadística y/o clínicamente significativa. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada y/o retardar la aparición de síntomas de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada. la prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o como alternativa retardar, las sensaciones de dolor experimentadas por sujetos en una población tratada frente a una población de control no tratada.

La expresión tratamiento "profiláctico" o "terapéutico" está reconocida en la técnica y se refiere a la administración de un fármaco a un hospedador. Si se administra

antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, una enfermedad o estado no deseado diferente del animal hospedador) el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al hospedador frente al desarrollo de la afección no deseada, mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está pensado para reducir, mejorar o mantener la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

La expresión "libre de pirógenos", en referencia a una composición, se refiere a una composición que no contiene un pirógeno en una cantidad que conduciría a un efecto adverso (por ejemplo, irritación, fiebre, inflamación, diarrea, dificultad respiratoria, choque endotóxico, etc.) en un sujeto al que se ha administrado la composición. Por ejemplo, se pretende que la expresión abarque composiciones que están libres de, o sustancialmente libres de, una endotoxina tal como, por ejemplo, un lipopolisacárido (LPS).

El "la longevidad replicativo" de una célula se refiere al número de células descendientes producidas por una "célula madre" individual. El "envejecimiento cronológico" o "la longevidad cronológica", por otro lado, se refiere al periodo de tiempo en el que una población de células no en división permanece viable cuando se la priva de nutrientes. "Aumentar la longevidad de una célula" o "extender la longevidad de una célula", aplicado a células y organismos, se refiere a aumentar el número de células descendientes producidas por una célula; aumentar la capacidad de células u organismos para hacer frente a tensiones y daño de combate, por ejemplo, a ADN, proteínas; y/o aumentar la capacidad de células y organismos para sobrevivir y existir en un estado vivo durante más tiempo en una condición particular, por ejemplo, tensión (por ejemplo, coche térmico, tensión osmótica, radiación de alta energía, tensión inducida químicamente, daño a ADN, nivel salino inadecuado, nivel de nitrógeno inadecuado o nivel de nutrientes inadecuado). La longevidad puede aumentarse en al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o entre aproximadamente 20 % y 70 %, 30 % y 60 %, 40 % y 60 % o más usando métodos descritos en la presente memoria.

"Compuesto modulador de sirtuina" se refiere a un compuesto que aumenta el nivel de una proteína sirtuina y/o aumenta al menos una actividad de una proteína sirtuina. En una realización ejemplar, un compuesto modulador de sirtuina puede aumentar al menos una actividad biológica de una proteína sirtuina en al menos aproximadamente 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 100 % o más. Las actividades biológicas ejemplares de

proteínas sirtuina incluyen desacetilación, por ejemplo, de histonas y p53; extensión de la longevidad; aumento de la estabilidad genómica; silenciamiento de la transcripción; y control de la segregación de proteínas oxidadas entre células progenitoras y descendientes.

Las proteínas incluyen desacetilación, por ejemplo, de un sustrato peptídico acetilado.

"Proteína sirtuina" se refiere a un miembro de la familia de proteínas sirtuina desacetilasa, o preferentemente a la familia sir2, que incluyen proteínas Sir2 de levadura (N.º de Referencia de GenBank P53685), Sir-2.1 de *C. elegans* (N.º de Referencia de GenBank NP_501912) y SIRT1 (N.º de Referencia de GenBank NM_012238 y NP_036370 (o AF083106)) y SIRT2 (N.º de Referencia de GenBank NM_012237, NM_030593, NP_036369, NP_085096 y AF083107) humanas. Otros miembros de la familia incluyen los cuatro genes de tipo Sir2 de levadura adicionales denominados "genes*HST*" (homólogos de Sir dos) HST1, HST2, HST3 y HST4, y los otros cinco homólogos humanos hSIRT3, hSIRT4, hSIRT5, hSIRT6 y hSIRT7 (Brachmann et al. (1995) Genes Dev. 9:2888 y Frye et al. (1999) BBRC 260:273).

"Proteína SIRT1" se refiere a un miembro de la familia sir2 de sirtuina desacetilasas. En determinadas realizaciones, una proteína SIRT1 incluye Sir2 de levadura (N.º de Referencia de GenBank P53685), Sir-2.1 de *C. elegans* (N.º de Referencia de GenBank NP_501912), SIRT1 humana (N.º de Referencia de GenBank NM_012238 o NP_036370 (o AF083106)), SIRT1 de ratón (N.º de Referencia de GenBank NM_019812 o NP_062786), y equivalentes y fragmentos de las mismas. En otra realización, una proteína SIRT1 incluye un polipéptido que comprende una secuencia que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos expuesta en N.º de Referencia de GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685. Las proteínas SIRT1 incluyen polipéptidos que comprenden toda o una parte de la secuencia de aminoácidos expuesta en N.º de Referencia de GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685; la secuencia de aminoácidos expuesta en N.º de Referencia de GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685 con 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones de aminoácidos conservativas; una secuencia de aminoácidos que es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a N.º de Referencia de GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685, y fragmentos funcionales de las mismas.

Los polipéptidos de la invención también incluyen homólogos (por ejemplo, ortólogos y parálogos), variantes o fragmentos, de N.º de Referencia de GenBank NP_036370, NP_501912, NP_085096, NP_036369 o P53685.

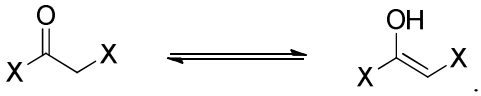
Como se usa en la presente memoria "proteína SIRT2", "proteína SIRT3", "proteína SIRT4", "proteína SIRT5", "proteína SIRT6" y "proteína SIRT7" se refieren a otras proteínas sirtuina desacetilasa de mamífero, por ejemplo humanas, que son homólogas de proteína SIRT1, particularmente en el dominio catalítico conservado de aproximadamente 275 aminoácidos. Por ejemplo, "proteína SIRT3" se refiere a un miembro de la familia de proteínas sirtuina desacetilasa que es homólogo de la proteína SIRT1. En determinadas realizaciones, una proteína SIRT3 incluye proteínas SIRT3 humana (N.º de Referencia de GenBank AAH01042, NP_036371 o NP_001017524) y SIRT3 de ratón (N.º de Referencia de GenBank NP_071878) y equivalentes y fragmentos de las mismas. En determinadas realizaciones, una proteína SIRT4 incluye SIRT4 humana (N.º de Referencia de GenBank NM_012240 o NP_036372). En determinadas realizaciones, una proteína SIRT5 incluye SIRT5 humana (N.º de Referencia de GenBank No.NM_012241 o NP_036373). En determinadas realizaciones, una proteína SIRT6 incluye SIRT6 humana (N.º de Referencia de GenBank NM_016539 o NP_057623). En otra realización, una proteína SIRT3 incluye un polipéptido que comprende una secuencia que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos expuesta en N.º de Referencia de GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878. Las proteínas SIRT3 incluyen polipéptidos que comprenden toda o una parte de la secuencia de aminoácidos expuesta en Referencia de GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878; la secuencia de aminoácidos expuesta en N.º de Referencia de GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878 con 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones de aminoácidos conservativas; una secuencia de aminoácidos que es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a N.º de Referencia de GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878, y fragmentos funcionales de las mismas. Los polipéptidos de la invención también incluyen homólogos (por ejemplo, ortólogos y parálogos), variantes o fragmentos, de N.º de Referencia de GenBank AAH01042, NP_036371, NP_001017524 o NP_071878. En determinadas realizaciones, una proteína SIRT3 incluye un fragmento de proteína SIRT3 que se produce por escisión con una peptidasa de procesamiento de matriz mitocondrial (MPP) y/o una peptidasa de intermedio

mitocondrial (MIP).

El término "estereoisómero" como se usa en la presente memoria está reconocido en la técnica y se refiere a cualquiera de dos o más isómeros que tienen la misma constitución molecular y difieren solamente en la disposición tridimensional de sus agrupaciones atómicas en el espacio. Cuando se usa en la presente memoria para describir un compuesto o género de compuestos, el estereoisómero incluye cualquier parte del compuesto o el compuesto en su totalidad. Por ejemplo, los diastereómeros y enantiómeros son estereoisómeros.

Las expresiones "administración sistémica" y "administrado de forma sistémica", se reconocen en la técnica y se refieren a la administración de una composición objeto, producto terapéutico u otro material por vía entérica o parenteral.

El término "tautómero" como se usa en la presente memoria se reconoce en la técnica y se refiere a una cualquiera de las posibles estructuras alternativas que pueden existir como resultado de la tautomería, que se refiere a una forma de isomería constitucional en la que una estructura puede existir en dos o más disposiciones constitucionales, particularmente con respecto a la posición de los hidrógenos unidos a oxígeno. Cuando se usa en la presente memoria para describir un compuesto o género de compuestos, se entiende adicionalmente que un “tautómero” es fácilmente intercambiable y existe en equilibrio. Por ejemplo, los tautómeros ceto y enol existen en proporciones determinadas por la posición de equilibrio para cualquier condición o conjunto de condiciones dadas:



La expresión "agente terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a cualquier sustancia biológica, fisiológica y farmacológicamente activa que actúa localmente o sistémicamente en un sujeto. La expresión también significa cualquier sustancia prevista para su uso en el diagnóstico, curación, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o en la mejora del desarrollo físico o mental deseable y/o de afecciones en un animal o ser humano.

La expresión "efecto terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a un efecto local o sistémico beneficioso en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente seres humanos, causado por una sustancia farmacológicamente activa. La

expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad de dicha sustancia que produce algunos de los efectos locales o sistémicos deseados con una relación beneficio/riesgo razonable, aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia variará dependiendo del sujeto y de la patología que se esté tratando, del peso y de la edad del sujeto, de la gravedad de la patología, del método de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, determinadas composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir un efecto deseado con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a dicho tratamiento.

"Tratar" una afección o enfermedad se refiere a curar así como a mejorar al menos un síntoma de la afección o enfermedad.

La expresión "deterioro de la visión" se refiere a visión disminuida, que es con frecuencia solamente parcialmente reversible o irreversible tras el tratamiento (por ejemplo, cirugía). El deterioro de la visión particularmente grave se denomina "ceguera" o "pérdida de la visión", que se refiere a una pérdida completa de la visión, visión peor de 20/200 que no puede mejorarse con lentes correctoras, o un campo visual de menos de 20 grados de diámetro (10 grados de radio).

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

En la descripción de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos. Las abreviaturas y símbolos utilizados en el presente documento están de acuerdo con el uso común de tales abreviaturas y símbolos por los expertos en materias química y biológica.

Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

g (gramos);	mg (miligramos);
kg (kilogramos);	µg (microgramos);
l (litros);	ml (mililitros);
µl (microlitros);	MPa (megapascales) psi (libras por pulgada cuadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
µM (micromolar);	nM (nanomolar);
pM (picomolar);	nm (nanómetros);
mm (milímetros);	p (peso);

N (Normal); CFU (unidades formadoras de colonia);
I. V. (intravenoso); Hz (Hercio);
MHz (megahercio); mol (moles);
mmol (milimoles); TA (temperatura ambiente);
min (minutos); h (horas);
p.e. (punto de ebullición); TLC (cromatografía de capa fina);
Tr (tiempo de retención); FI (fase inversa);
MeOH (metanol); *i*-PrOH (isopropanol);
TEA (trietilamina); TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano); DMF (*N*,*N*-dimetilformamida);
DMPU (*N*,*N'*-dimetilpropilenourea); CDI (1,1-carbonildiimidazol);
IBCF (cloroformiato de isobutilo); AcOH (ácido acético);
HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);
THP (tetrahidropirano); NMM (N-metilmorfolina);
Pd/C (Paladio sobre Carbono); MTBE (*terc*-butil metil éter);
HOBT (1-hidroxibenzotriazol); mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico;
EDC (hidrocloruro de 1-[3-dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida);
Boc (*terc*-butiloxicarbonilo); FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo);
DCC (diciclohexilcarbodiimida); CBZ (benciloxicarbonilo);
Ac (acetilo); atm (atmósfera);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo); TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo); TBS (*t*-butildimetilsililo);
DMAP (4-dimetilaminopiridina); BSA (albúmina de suero bovino)
NAD (nicotinamida adenina dinucleótido);
HPLC (cromatografía líquida de alta presión);
CL/EM (cromatografía líquida/espectrometría de masas);
BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);
TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio);
HBTU(hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio).
HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin etano sulfónico);
DPPA (difenilfosforil azida); LAH (Hidruro de litio y aluminio);

$fHNO_3$ (HNO_3 fumante); NaOMe (metóxido sódico);
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético);
TMEDA (N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etanodiamina);
NBS (N-bromosuccinimida); DIPEA (diisopropiletilamina);
dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); y
NIS (N-yodosuccinimida).

Todas las referencias a éter son a éter dietílico y salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl.

ESQUEMAS SINTÉTICOS Y MÉTODOS GENERALES DE PREPARACIÓN

La presente invención también se refiere a procesos para preparar compuestos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición de R^2) y/o compuestos intermedios de los mismos, respectivamente.

Los compuestos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) y/o compuestos intermedios de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden obtenerse usando procedimientos sintéticos ilustrados en los Esquemas posteriores o basándose en el conocimiento de un químico orgánico experto.

Las síntesis proporcionadas en estos Esquemas (I) a (VI) son aplicables para la producción de compuestos de la invención que tienen una diversidad de grupos funcionales diferentes empleando precursores adecuados, que están adecuadamente protegidos si se necesita, para conseguir la compatibilidad con las reacciones indicadas en el presente documento. La desprotección posterior, donde se necesite, proporciona compuestos de la naturaleza generalmente descrita. Aunque los Esquemas se muestran con compuestos, estos son ilustrativos de procesos que pueden usarse para preparar los compuestos de la invención.

Los intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes en forma de sales. Por lo tanto, en referencia a los intermedios, la frase “compuesto(s) de fórmula (número)” significa un compuesto que tiene esa fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a procesos para preparar compuestos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición de R^2) y/o compuestos intermedios de los mismos, respectivamente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (I) a (V), respectivamente, La presente invención también se refiere a procesos para preparar compuestos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición de R^2) y/o compuestos intermedios de los mismos, respectivamente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se preparan usando síntesis orgánicas convencionales.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse usando procedimientos sintéticos ilustrados en los Esquemas más adelante o basándose en el conocimiento de un químico orgánico experto.

En los siguientes esquemas de reacción generales se representan rutas sintéticas adecuadas.

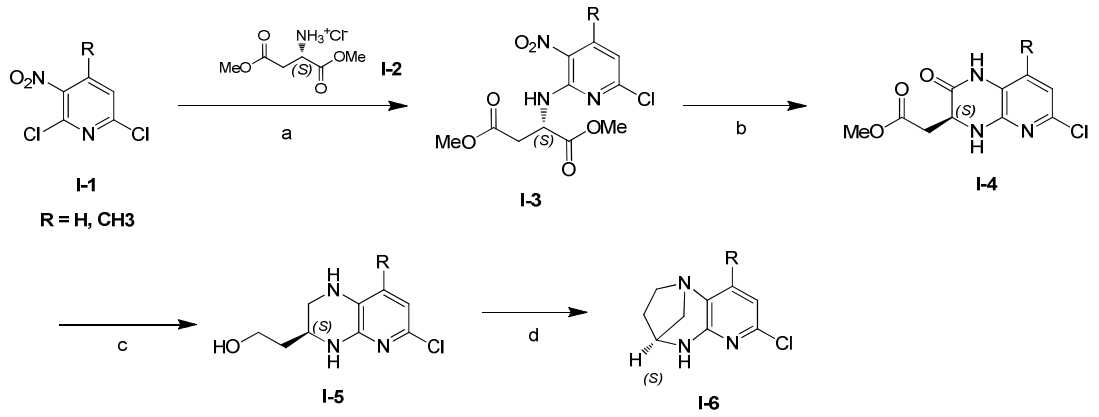
PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona métodos de producción de los compuestos definidos anteriormente. Los compuestos pueden sintetizarse usando técnicas convencionales. Ventajosamente, estos compuestos se sintetizan convenientemente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

Las transformaciones de química sintética y metodologías útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed.* (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

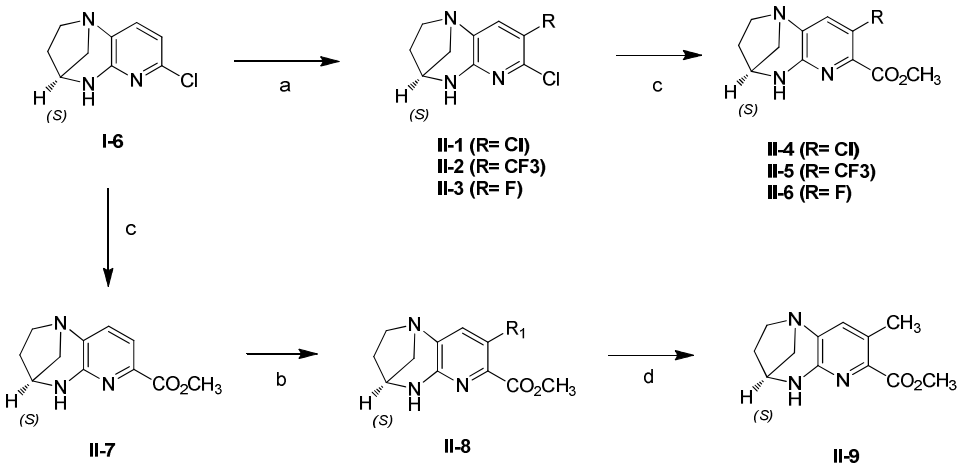
Procedimientos generales

Esquema I



Reactivos: (a) THF, $NaHCO_3$, 45 ºC; (b) Fe, i-PrOH, HOAc, 70 ºC; (c) $LiAlH_4$, THF, 60 ºC; (d) $POCl_3$.
La cloropiridina comercial (**I-1**) se hizo reaccionar con una amina nucleófila (**I-2**) en presencia de una base (para neutralizar HCl) en un disolvente aprótico (por ejemplo, THF, DMF, dioxano) para proporcionar el producto de adición regioselectivo (**I-3**). La funcionalidad nitro de la especie (**I-3**) se redujo usando Fe(0), (véase, Bechamp reduction, *Org React.* **2**, 428, **1944**) en presencia de un ácido de Bronstead (HCl, HOAc) y un disolvente prótico. Pueden usarse otros metales, tales como Sn para efectuar esta reducción. La especie de amina intermedia resultante formada *in situ* se hizo reaccionar con la funcionalidad éster a temperaturas elevadas para formar la amida cíclica **I-4**. Un agente de reducción de hidruro fuerte, tal como $LiAlH_4$, se hizo reaccionar con el compuesto **I-4** dando como resultado la reducción del éster en el alcohol correspondiente y la reducción simultánea de la lactama a una amina cíclica. Las reducciones de este tipo son bien conocidas para los expertos en la materia, véase H.C. Brown y S.Krishnamurthy, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 567. La reacción del alcohol (**I-5**) con un grupo de activación (tal como $POCl_3$), capaz de formar fácilmente un grupo saliente, proporcionó el compuesto de amina bicíclica (**I-6**).

Esquema II

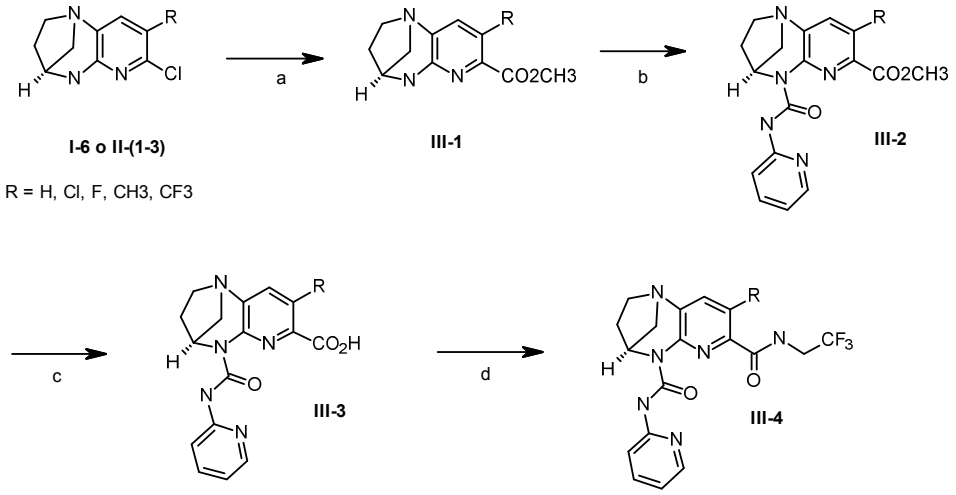


Reactivos: (a) NCS, $CHCl_3$, 70 ºC (R=Cl); CuCl, DMPU 1,10-fenantrolina, trifluorometiltrimetilsilano, TA, ($R=CF_3$); bis(tetrafluoroborato) de N-fluoro-N'-clorometiltrietilendiamina, Ácido tríflico, 70 ºC, (R= F); (b) NBS o NIS, $CHCl_3$, 70 ºC; (c) TEA, CH_3OH, 140 ºC, 2,7 MPa (300 psi) CO,$PdCl_2$(dppf); (d) 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano, aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2, dioxano, 120 ºC, ($R=CH_3$).

El compuesto **I-6** se hizo reaccionar con un reactivo de halogenación electrófilo, tal como

NCS, NIS o bis(tetrafluoroborato) de N-fluoro-N'-clorometiltrietilendiamina en un disolvente apropiado para dar la especie halogenada correspondiente **II-1-3** de una manera correspondiente. Existen muchos métodos para efectuar la halogenación de un anillo aromático y son bien conocidos para los expertos en la materia. Se hicieron reaccionar cloruros de arilo (**I-6**) o (**II-1-3**) con CO a presión y temperatura elevada en presencia de un alcohol para producir los ésteres (**II-4-7**). En la bibliografía se describen reacciones de carbonilación (véase, Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry. Sausalito, CA: University Science Books; 1987) y son bien conocidas para los expertos en la materia. El compuesto **II-7** se hizo reaccionar con un reactivo de halogenación electrófilo (NBS o NIS) en un disolvente apropiado para dar la especie halogenada correspondiente **II-8** de una manera regioselectiva. La funcionalidad halo del compuesto **II-8** se acopló con un ácido borónico usando química de acoplamiento de Suzuki para dar **II-9**. Los acoplamientos de tipo Suzuki se ejecutan típicamente usando un catalizador de paladio (0), tal como $Pd(PPh_3)_4$ con una base inorgánica, por ejemplo K_2CO_3, Na_2CO_3 o K_3PO_4, en una mezcla acuosa que contiene disolventes etéreos, tales como DME, dioxano o THF. Se describen métodos para acoplamientos mediados por paladio volúmenes de referencia convencionales, tales como Schlosser "Organometallics in Synthesis" (publicado por Wiley and sons).

Esquema III



Reactivos: (a) TEA, CH_3OH, 140 ºC, 2,7 MPa (300 psi) $CO,PdCl_2(dppf)$; (b) TEA, THF, trifosgeno, anilina, TA; (c) THF, H_2O, LiOH, TA; (d) DIPEA, DMF, HATU, alquilamina, TA.

Se hicieron reaccionar cloruros de arilo (**I-6**) o (**II-1-3**) con CO a presión y temperatura

elevada en presencia de un alcohol para producir el éster (**III-1**). En la bibliografía se describen reacciones de carbonilación (véase, Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry. Sausalito, CA: University Science Books; 1987) y son bien conocidas para los expertos en la materia. La funcionalidad de amina (**III-1**) se hizo reaccionar con un reactivo de acilación, tal como trifosgeno o carbonil diimidazol en un disolvente aprótico (DCM, $CHCl_3$, THF, etc.) seguido de tratamiento *in situ* con un compuesto de anilina o alquilamina en presencia de una base de amina terciaria, proporcionando el éster (**III-2**). La hidrólisis de la funcionalidad éster en LiOH acuoso formó la especie de ácido (**III-3**). El ácido carboxílico (**III-3**) se hizo reaccionar con una alquilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento (HATU) en un disolvente aprótico polar para dar la amida correspondiente (**III-4**). Una diversidad de reactivos de acoplamiento de amida, tales como EDC, PyBrop, etc. está disponible en el mercado. Las reacciones de acoplamiento de amida se ejecutan generalmente en disolventes, tales como DCM o DMF, utilizando una base orgánica como Et_3N o $(i\text{-}Pr)_2NEt$.

Características y Propiedades del Compuesto

En una realización ejemplar, un compuesto terapéutico puede atravesar la membrana citoplasmática de una célula. Por ejemplo, un compuesto puede tener una permeabilidad celular de al menos aproximadamente 20 %, 50 %, 75 %, 80 %, 90 % o 95 %.

Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden tener una o más de las siguientes características: el compuesto puede ser esencialmente no tóxico para una célula o un sujeto; el compuesto puede ser una molécula orgánica o una molécula pequeña de 2000 uma o menos, 1000 uma o menos; un compuesto puede tener una semivida en condiciones atmosféricas normales de al menos aproximadamente 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año; el compuesto puede tener una semivida en solución de al menos aproximadamente 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año; un compuesto puede ser más estable en solución que resveratrol en al menos un factor de aproximadamente 50 %, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 30 veces, 50 veces o 100 veces; un compuesto puede promover la desacetilación del factor de reparación de ADN Ku70; un compuesto puede promover la desacetilación de RelA/p65; un compuesto puede aumentar las tasas de renovación generales y potenciar la sensibilidad de células a apoptosis inducida por TNF.

En determinadas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina no tiene ninguna capacidad sustancial para inhibir una histona desacetilasa (HDAC) clase I y/o

una HDAC clase II a concentraciones (por ejemplo, *in vivo*) eficaces para modular la actividad desacetilasa de la sirtuina. Por ejemplo, en realizaciones preferidas, el compuesto modulador de sirtuina es un compuesto modulador de sirtuina y se elige para tener una CE_{50} para activación de actividad sirtuina desacetilasa que es al menos 5 veces menor que la CE_{50} para inhibición de una HDAC I y/o HDAC II y aun más preferentemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. Se conocen bien en la técnica métodos para ensayar la actividad de HDAC I y/o HDAC II y pueden obtenerse en el mercado kits para realizar dichos ensayos. Véase por ejemplo, BioVision, Inc. (Mountain View, CA; en la web biovision.com) y Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; en la web tomassci.com).

En determinadas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina no tiene ninguna capacidad sustancial para modular homólogos de sirtuina. En determinadas realizaciones, un activador de una proteína sirtuina humana puede no tener ninguna capacidad sustancial para activar una proteína sirtuina de eucariotas inferiores, particularmente patógenos de levadura o humanos, a concentraciones (por ejemplo, *in vivo*) eficaces para activar la actividad desacetilasa de sirtuina humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto modulador de sirtuina que tenga una CE_{50} para activar la actividad desacetilasa de una sirtuina humana, tal como SIRT1 y/o SIRT3, que sea al menos 5 veces menor que la CE_{50} para activar una sirtuina de levadura, tal como Sir2 (tal como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc.) y aun más preferentemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En otra realización, un inhibidor de una proteína sirtuina de eucariotas inferiores, particularmente patógenos de levadura o humanos, no tiene ninguna capacidad sustancial para inhibir una proteína de seres humanos a concentraciones (por ejemplo, *in vivo*) eficaces para inhibir la actividad desacetilasa de una proteína sirtuina de un eucariota inferior. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto modulador de sirtuina que tenga una CI_{50} para activar la actividad desacetilasa de una sirtuina humana, tal como SIRT1 y/o SIRT3, que sea al menos 5 veces menor que la CI_{50} para activar una sirtuina de levadura, tal como Sir2 (tal como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc.) y aun más preferentemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor.

En determinadas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener la capacidad de modular uno o más homólogos de proteína sirtuina, tales como, por ejemplo, uno o más de SIRT1 humana, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7. En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina tiene la capacidad de modular tanto

una proteína SIRT1 como una proteína SIRT3.

En otras realizaciones, un modulador de SIRT1 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular otros homólogos de proteína sirtuina, tales como, por ejemplo, uno o más de SIRT2 humana, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7, a concentraciones (por ejemplo, *in vivo*) eficaces para modular la actividad desacetilasa de SIRT1 humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto modulador de sirtuina que tenga una DE_{50} para modular la actividad desacetilasa de SIRT1 humana que sea al menos 5 veces menor que la DE_{50} para modular uno o más de SIRT2 humana, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7, y aun más preferentemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En algunas realizaciones, un modulador de SIRT1 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular una proteína SIRT3.

En otras realizaciones, un modulador de SIRT3 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular otros homólogos de proteína sirtuina, tales como, por ejemplo, uno o más de SIRT1 humana, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7, a concentraciones (por ejemplo, *in vivo*) eficaces para modular la actividad desacetilasa de SIRT3 humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto modulador de sirtuina que tenga una DE_{50} para modular la actividad desacetilasa de SIRT3 humana que sea al menos 5 veces menor que la DE_{50} para modular uno o más de SIRT1 humana, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7, y aun más preferentemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En algunas realizaciones, un modulador de SIRT3 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular una proteína SIRT1.

En determinadas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener una afinidad de unión por una proteína sirtuina de aproximadamente 10^{-9}M, 10^{-10}M, 10^{-11}M, 10^{-12}M o menos. Un compuesto modulador de sirtuina puede reducir (activador) o aumentar (inhibidor) la Km aparente de una proteína sirtuina por su sustrato o NAD^+ (u otro cofactor) en una factor de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o 100. En determinadas realizaciones, los valores de Km se determinan usando el ensayo de espectrometría de masas descrito en la presente memoria. Los compuestos activadores preferidos reducen la Km de una sirtuina por su sustrato o cofactor en un mayor grado que lo provocado por resveratrol a una concentración similar o reducen la Km de una sirtuina por su sustrato o cofactor similar a lo provocado por resveratrol a una menor concentración. Un compuesto modulador de sirtuina puede aumentar la Vmáx de una proteína sirtuina en un factor de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o

100. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener una ED_{50} para modular la actividad desacetilasa de una proteína SIRT1 y/o SIRT3, de menos de aproximadamente 1 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 100 μM, o de aproximadamente 1-10 nM, de aproximadamente 10-100 nM, de aproximadamente 0,1-1 μM, de aproximadamente 1-10 μM, o de aproximadamente 10-100 μM. Un compuesto modulador de sirtuina puede modular la actividad desacetilasa de una proteína SIRT1 y/o SIRT3 en un factor de al menos aproximadamente 5, 10, 20, 30, 50, o 100, como se mide en un ensayo celular o en un ensayo basado en células. Un compuesto modulador de sirtuina puede provocar una inducción al menos 10 %, 30 %, 50 %, 80 %, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces o 100 veces mayor de la actividad desacetilasa de una proteína sirtuina en relación con la misma concentración de resveratrol. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener una DE_{50} para modular SIRT5 que es al menos 10 veces, 20 veces, 30 veces, 50 veces mayor que para modular SIRT1 y/o SIRT3.

Usos Ejemplares

En determinados aspectos, la invención proporciona métodos o usos para modular el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina y métodos o usos de los mismos.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona métodos o usos para usar compuestos moduladores de sirtuina en los que los compuestos moduladores de sirtuina activan una proteína sirtuina, por ejemplo, aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para una diversidad de aplicaciones terapéuticas incluyendo, por ejemplo, aumentar la longevidad de una célula, y tratar y/o prevenir una gran diversidad de enfermedades y trastornos incluyendo, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento, etc. Los métodos o usos de la presente invención comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto modulador de sirtuina, por ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que los activadores de la presente invención pueden interaccionar con una sirtuina en la misma localización dentro de la

proteína sirtuina (por ejemplo, sitio activo o sitio que afecta a la Km o Vmáx del sitio activo). Se cree que esta es la razón por la que determinadas clases de activadores e inhibidores de sirtuina pueden tener similitud estructural sustancial.

En determinadas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria pueden tomarse solos o en combinación con otros compuestos. En determinadas realizaciones, puede administrarse una mezcla de dos o más compuestos moduladores de sirtuina a un sujeto que lo necesite. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse con uno o más de los siguientes compuestos: resveratrol, buteína, fisetina, piceatannol o quercetina. En una realización ejemplar, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse con ácido nicotínico o ribósido de nicotinamida. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que reduce el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse con uno o más de los siguientes compuestos: nicotinamida (NAM), suramina; NF023 (un antagonista de proteína G); NF279 (un antagonista de receptor purinérgico); Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8,tetrametilcroman-2-carboxílico); (-)-epigalocatequina (hidroxi en los sitios 3,5,7,3',4', 5'); galato de (-)-epigalocatequina (sitios hidroxi 5,7,3',4',5' y éster de galato en 3); cloruro decianidina (cloruro de 3,5,7,3',4'-pentahidroxiflavilio); cloruro de delfinidina (cloruro de 3,5,7,3',4',5'-pentahidroxiflavilio); miricetina (cannabiscetina; 3,5,7,3',4',5'-hexahidroxiflavona); 3,7,3',4',5'-pentahidroxiflavona; gosipetina (3,5,7,8,3'4'-hexahidroxiflavona), sirtinol; y esplitomicina. En otra realización más, uno o más compuestos moduladores de sirtuina pueden administrarse con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades, incluyendo, por ejemplo, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, coagulación sanguínea, inflamación, enrojecimiento, obesidad, envejecimiento, tensión, etc. En diversas realizaciones, las terapias de combinación que comprenden un compuesto modulador de sirtuina pueden referirse a (1) composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos moduladores de sirtuina en combinación con uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos descritos en la presente memoria); y (2) coadministración de uno o más compuestos moduladores de sirtuina con uno o más agentes terapéuticos en la que el compuesto modulador de sirtuina y el agente terapéutico no se han formulado en las mismas composiciones (pero pueden estar presentes dentro del mismo kit o envase, tal

como un envase de blíster u otro envase multicámara; recipientes conectados, sellados por separado (por ejemplo, bolsillos de papel metálico) que puede separar el usuario; o un kit donde el(los) compuesto(s) y otro(s) agente(s) terapéutico(s) están en vasos separados). Cuando se emplean formulaciones separadas, el compuesto modulador de sirtuina puede administrarse simultáneamente con, intermitentemente con, escalonadamente con, previo a, posterior a, o combinaciones de los mismos, la administración de otro agente terapéutico.

En determinadas realizaciones, los método o usos para reducir, prevenir o tratar enfermedades o trastornos usando un compuesto descrito en la presente memoria también pueden comprender aumentar el nivel de proteínas de una sirtuina, tal como SIRT1 humana, SIRT2 y/o SIRT3 u homólogos de las mismas. Pueden conseguirse niveles de proteínas crecientes introduciendo en una célula una o más copias de un ácido nucleico que codifica una sirtuina. Por ejemplo, el nivel de una sirtuina puede aumentarse en una célula de mamífero introduciendo en el mamífero un ácido nucleico que codifica la sirtuina, por ejemplo, aumentando el nivel de SIRT1 introduciendo un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en N.º de Referencia de GenBank NP_036370 y/o aumentando el nivel de SIRT3 introduciendo un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en N.º de Referencia de GenBank AAH01042.

Un ácido nucleico que se introduce en una célula para aumentar el nivel de proteínas de una sirtuina puede codificar una proteína que es al menos aproximadamente 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de una sirtuina, por ejemplo, proteína SIRT1 y/o SIRT3. Por ejemplo, el ácido nucleico que codifica la proteína puede ser al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % idéntico a un ácido nucleico que codifica una proteína SIRT1 (por ejemplo N.º de Referencia de GenBank NM_012238) y/o SIRT3 (por ejemplo, N.º de Referencia de GenBank BC001042). El ácido nucleico también puede ser un ácido nucleico que hibrida, preferentemente en condiciones de hibridación rigurosas, con un ácido nucleico que codifica una sirtuina de tipo silvestre, por ejemplo, proteína SIRT1 y/o SIRT3. Las condiciones de hibridación rigurosas pueden incluir hibridación y un lavado en SSC 0,2 x a 65 ºC. Cuando se usa un ácido nucleico que codifica una proteína que es diferente de una proteína sirtuina de tipo silvestre, tal como una proteína que es un fragmento de una sirtuina de tipo silvestre, la proteína es preferentemente biológicamente activa, por ejemplo, tiene capacidad de desacetilación. Solo es necesario expresar en una célula una parte de la sirtuina que es biológicamente

activa. Por ejemplo, una proteína que difiere de SIRT1 de tipo silvestre que tiene N.º de Referencia de GenBank NP_036370, preferentemente contiene la estructura de núcleo de la misma. La estructura de núcleo se refiere en ocasiones a los aminoácidos 62-293 de N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que están codificados por los nucleótidos 237 a 932 de N.º de Referencia de GenBank NM_012238, que abarca la unión a NAD así como los dominios de unión a sustrato. El dominio de núcleo de SIRT1 se puede referir también aproximadamente a los aminoácidos 261 a 447 de N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que están codificados por los nucleótidos 834 a 1394 del N.º de Referencia de GenBank NM_012238; aproximadamente a los aminoácidos 242 a 493 de N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que están codificados por los nucleótidos 777 a 1532 del N.º de Referencia de GenBank NM_012238; o aproximadamente a los aminoácidos 254 a 495 de N.º de Referencia de GenBank NP_036370, que están codificados por los nucleótidos 813 a 1538 del N.º de Referencia de GenBank NM_012238. Si una proteína conserva una función biológica, por ejemplo, capacidades de desacetilación, puede determinarse según métodos conocidos en la técnica.

En determinadas realizaciones, los método o usos para reducir, prevenir o tratar enfermedades o trastornos usando un compuesto modulador de sirtuina también pueden comprender reducir el nivel de proteínas de una sirtuina, tal como SIRT1 humana, SIRT2 y/o SIRT3 u homólogos de las mismas. Puede conseguirse reducción de un nivel de proteína sirtuina según métodos o usos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un ARNip, un ácido nucleico antisentido o una ribozima dirigida a la sirtuina pueden expresarse en la célula. Un mutante de sirtuina negativo dominante, por ejemplo, un mutante que no tiene capacidad de desacetilación, también puede usarse. Por ejemplo, mutante H363Y de SIRT1, descrito, por ejemplo, en Luo et al. (2001) Cell 107:137. Como alternativa, pueden usarse agentes que inhiben la transcripción.

Los métodos para modular los niveles de proteína de sirtuina también incluyen métodos o usos para modular la transcripción de genes que codifican sirtuinas, métodos o usos para estabilizar/desestabilizar los ARNm correspondientes y otros métodos conocidos en la técnica.

Envejecimiento/Tensión

En un aspecto, la invención proporciona un método para extender la longevidad de una célula, extender la capacidad proliferativa de una célula, frenar el envejecimiento de una célula, promover la supervivencia de una célula, retrasar la senescencia celular en una

célula, imitar los efectos de la restricción calórica, aumentar la resistencia de una célula a tensión o evitar la apoptosis de una célula, poniendo en contacto las células con un compuesto modulador de sirtuina de la invención que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En una realización ejemplar, los métodos o usos comprenden poner en contacto la célula con un compuesto modulador de sirtuina.

Los métodos o usos descritos en la presente memoria pueden usarse para aumentar la cantidad de tiempo que las células, en particular las células primarias (es decir, células obtenidas de un organismo, por ejemplo, un ser humano), pueden mantenerse vivas en un cultivo celular. Las células madre embrionarias (ES) y células pluripotenciales, y células diferenciadas a partir de las mismas, también pueden tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para mantener las células, o descendencia de ellas, en cultivo durante periodos de tiempo más prolongados. También pueden usarse dichas células para su trasplante a un sujeto, por ejemplo, después de su modificación *ex vivo*.

En un aspecto, las células que se prevé conservar durante periodos de tiempo prolongados pueden tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Las células pueden estar en suspensión (por ejemplo, células sanguíneas, suero, medio de crecimiento biológico, etc.) o en tejidos u órganos. Por ejemplo, puede tratarse sangre recogida de un individuo con fines de transfusión con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para conservar las células sanguíneas durante periodos de tiempo más prolongados. Además, la sangre para usar para fines forenses también puede conservarse usando un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Otras células que pueden tratarse para aumentar su longevidad o protegerlas frente a la apoptosis incluyen células para consumo, por ejemplo, células de mamíferos no humanos (tales como carne) o células de planta (tales como vegetales).

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden aplicarse durante las fases de desarrollo y crecimiento en mamíferos, plantas, insectos o microorganismos, para, por ejemplo, alterar, retrasar o acelerar el proceso de desarrollo y/o crecimiento.

En otro aspecto, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar células útiles para trasplante o

terapia celular, incluyendo, por ejemplo, injertos de tejido sólidos, trasplantes de órganos, suspensiones de células, células madre, células de la médula ósea, etc. Las células o el tejido pueden ser un autoinjerto, un aloinjerto, un injerto isogénico o un xenoinjerto. Las células o el tejido pueden tratarse con el compuesto modulador de sirtuina antes de la administración/implantación, simultáneamente con la administración/implantación y/o después de la administración/implantación en un sujeto. Las células o el tejido pueden tratarse antes de la extracción de las células del individuo donante, *ex vivo* después de la extracción de las células o el tejido del individuo donante o después de la implantación en el receptor. Por ejemplo, el individuo donante o receptor puede tratarse de forma sistémica con un compuesto modulador de sirtuina o puede tener un subconjunto de células/tejido tratado localmente con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En determinadas realizaciones, pueden tratarse además las células o el tejido (o a los individuos donantes/receptores) con otro agente terapéutico útil para prolongar la supervivencia del injerto, tal como, por ejemplo, un agente inmunosupresor, una citocina, un factor angiogénico, etc.

En otras realizaciones adicionales, las células pueden tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina *in vivo*, por ejemplo, para aumentar su longevidad o prevenir la apoptosis. Por ejemplo, puede protegerse a la piel frente al envejecimiento (por ejemplo, la aparición de arrugas, pérdida de elasticidad, etc.) tratándose con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En una realización ejemplar, la piel se pone en contacto con una composición farmacéutica o cosmética que comprende un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Las enfermedades o afecciones cutáneas ejemplares que pueden tratarse de acuerdo con los métodos o usos descritos en la presente memoria incluyen trastornos o enfermedades asociadas con o causadas por la inflamación, el daño a causa del sol o el envejecimiento natural. Por ejemplo, las composiciones son útiles en la prevención o tratamiento de la dermatitis de contacto (incluyendo la dermatitis de contacto irritante y la dermatitis de contacto alérgica), dermatitis atópica (también conocida como eccema alérgico), keratosis actínica, trastornos por keratinización (incluyendo eccema), enfermedades por epidermólisis ampollosa (incluyendo pénfigo), dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, eritemas (incluyendo eritema multiforme y eritema nodoso), daño causado por el sol u otras fuentes de luz, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis,

psoriasis, cáncer de piel y los efectos del envejecimiento natural. En otra realización, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para el tratamiento de heridas y/o quemaduras para promover la curación, incluyendo, por ejemplo, quemaduras de primer, segundo o tercer grado y/o quemaduras térmicas, químicas o eléctricas. Las formulaciones pueden administrarse por vía tópica, al tejido de la piel o mucosa.

También pueden usarse formulaciones tópicas que comprenden uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina como composiciones preventivas, por ejemplo, quimiopreventivas. Cuando se usan en un método quimiopreventivo, se trata la piel susceptible antes de la aparición de cualquier afección visible en un individuo concreto.

Los compuestos moduladores de sirtuina pueden suministrarse por vía local o sistémica a un sujeto. En determinadas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina se suministra por vía local a un tejido u órgano de un sujeto por inyección, formulación tópica, etc.

En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede usarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección inducida o empeorada por senescencia celular en un sujeto; métodos o usos para reducir la velocidad de senescencia de un sujeto, por ejemplo, después de la aparición de la senescencia; métodos o usos para extender la longevidad de un sujeto; métodos o usos para tratar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con la longevidad; métodos o usos para tratar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con la capacidad proliferativa de las células; y métodos o usos para tratar o prevenir una enfermedad o afección resultante del daño o la muerte celular. En determinadas realizaciones, el método no actúa reduciendo la velocidad de aparición de enfermedades que acortan la longevidad de un sujeto. En determinadas realizaciones, un método no actúa reduciendo la letalidad causada por una enfermedad, tal como el cáncer.

En otra realización más, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse a un sujeto para aumentar de manera general la longevidad de sus células y para proteger sus células frente a la tensión y/o frente a la apoptosis. Se cree que tratar a un sujeto con un compuesto descrito en la presente memoria es similar a someter al sujeto a hormesis, es decir, tensión leve que es beneficiosa para los organismos y que puede prolongar su longevidad.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden administrarse a un sujeto para prevenir el envejecimiento y las consecuencias o enfermedades relacionadas con el envejecimiento, tales como ictus, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca, artritis, presión sanguínea elevada y enfermedad de Alzheimer. Otras afecciones que pueden tratarse incluyen trastornos oculares, por ejemplo, asociados con el envejecimiento del ojo, tales como cataratas, glaucoma y degeneración macular. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden administrarse a sujetos para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, enfermedades crónicas, asociadas con la muerte celular, para prevenir la muerte celular de las células. Las enfermedades ejemplares incluyen aquellas asociadas con la muerte de las células neuronales, la disfunción neuronal o la muerte o disfunción de las células musculares, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica y la distrofia muscular; SIDA; hepatitis fulminante; enfermedades relacionadas con la degeneración del cerebro, tales como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, retinitis pigmentosa y degeneración cerebelosa; mielodisplasias, tales como anemia aplásica; enfermedades isquémicas, tales como infarto de miocardio e ictus; enfermedades hepáticas, tales como la hepatitis alcohólica, hepatitis B y hepatitis C; enfermedades articulares, tales como la artrosis; aterosclerosis; alopecia; daño a la piel debido a la luz UV; liquen plano; atrofia de la piel; cataratas; y rechazo de injertos. La muerte celular también puede estar causada por cirugía, terapia farmacológica, exposición química o exposición a la radiación.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden administrarse a un sujeto que padezca una enfermedad aguda, por ejemplo, daño a un órgano o tejido, por ejemplo, un sujeto que padece un ictus o infarto de miocardio o un sujeto que padece una lesión de la médula espinal. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden usarse para reparar el hígado de un alcohólico.

Enfermedad cardiovascular

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad cardiovascular mediante la administración a un sujeto que lo necesite de un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina.

Las enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse o prevenirse usando los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina incluyen cardiomiopatía o miocarditis; tales como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por fármacos, cardiomiopatía isquémica y cardiomiopatía hipertensiva. También pueden tratarse o prevenirse usando los compuestos y los métodos o usos descritos en la presente memoria los trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos principales (enfermedad macrovascular), tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias poplíteas. Otras enfermedades vasculares que pueden tratarse o prevenirse incluyen aquellas relacionadas con la agregación plaquetaria, las arteriolas retinianas, las arteriolas glomerulares, los vasa nervorum, las arteriolas cardíacas y los lechos capilares asociados del ojo, el riñón, el corazón y los sistemas nerviosos central y periférico. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden usarse para reparar aumentar los niveles de HDL en plasma de un individuo.

Otros trastornos más que pueden tratarse con compuestos moduladores de sirtuinas que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina incluyen reestenosis, por ejemplo, después de intervención coronaria, y trastornos relacionados con un nivel anómalo de colesterol de alta densidad y de baja densidad.

En determinadas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como parte de una terapia combinada con otro agente cardiovascular. En determinadas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como parte de una terapia combinada con otro un agente antiarrítmico. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como parte de una terapia combinada con otro agente cardiovascular.

Muerte celular/cáncer

Pueden administrarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina a sujetos que han recibido recientemente o es probable que reciban una dosis de radiación o toxina. En determinadas realizaciones, la dosis de radiación o de toxina se recibe como parte de un procedimiento relacionado con

el trabajo o médico, por ejemplo, administrada como una medida profiláctica. En otra realización, la exposición a la radiación o toxinas se recibe de manera no intencionada. En dicho caso, el compuesto se administra preferentemente tan pronto como sea posible después de la exposición para inhibir la apoptosis y el posterior desarrollo de síndrome de radiación agudo.

También pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina para tratar y/o prevenir el cáncer. En determinadas realizaciones, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar y/o prevenir el cáncer. Se ha relacionado la restricción calórica con una reducción en la incidencia de trastornos asociados con la edad, incluyendo el cáncer. Por consiguiente, puede ser útil un aumento en el nivel y/o en la actividad de una proteína sirtuina para tratar y/o prevenir la incidencia de trastornos relacionados con la edad, tal como, por ejemplo, cáncer. Son cánceres ejemplares que pueden tratarse usando un compuesto modulador de sirtuinas los del cerebro y el riñón; cánceres dependientes de hormonas incluyendo cánceres de mama, próstata, testicular y ovárico; linfomas y leucemias. En los cánceres asociados con tumores sólidos, puede administrarse un compuesto modulador directamente al tumor. Un cáncer de células sanguíneas, por ejemplo, leucemia, puede tratarse mediante la administración de un compuesto modulador en el torrente sanguíneo o en la médula ósea. El crecimiento celular benigno, por ejemplo, verrugas, también puede tratarse. Otras enfermedades que pueden tratarse incluyen enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y artritis, en las que las células autoinmunitarias han de ser eliminadas. Las enfermedades víricas, tales como el herpes, VIH, adenovirus y trastornos malignos y benignos asociados con HTLV-1 también pueden tratarse mediante la administración de compuesto modulador de sirtuina. Como alternativa, pueden obtenerse células de un sujeto, tratado *ex vivo* para retirar determinadas células indeseables, por ejemplo, células cancerosas, y administrarse de nuevo al mismo sujeto o uno diferente.

Pueden coadministrarse agente quimioterapéuticos con compuestos moduladores que se ha descrito en la presente memoria que tienen actividad antineoplásica, por ejemplo, compuestos que inducen la apoptosis, compuestos que reducen la longevidad o compuestos que sensibilizan a las células frente a la tensión. Pueden usarse agentes quimioterapéuticos solos con un compuesto modulador de sirtuina descritos en la presente memoria como inductores de la muerte celular o reductores de la longevidad o como

potenciadores de la sensibilidad a la tensión y/o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Además de los productos quimioterapéuticos convencionales, los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria también pueden usarse con ARN antisentido, ARNi u otros polinucleótidos para inhibir la expresión de los componentes celulares que contribuyen a la proliferación celular no deseada.

Las terapias combinadas que comprenden compuestos moduladores de sirtuina y un agente quimioterapéutico convencional pueden ser ventajosas frente a las terapias combinadas conocidas en la técnica debido a que la combinación permite que el agente quimioterapéutico convencional ejerza un mayor efecto a una dosis menor. En una realización preferida, la dosis eficaz (DE_{50}) para un agente quimioterapéutico, o combinación agentes quimioterapéuticos convencionales, cuando se usa en combinación con un compuesto modulador de sirtuina es al menos 2 veces menor que la DE_{50} para el agente quimioterapéutico solo, y aun más preferentemente 5 veces, 10 veces o incluso 25 veces menor. Por el contrario, el índice terapéutico (IT) para dicho agente quimioterapéutico o combinación de dicho agente quimioterapéutico cuando se usa en combinación con un compuesto modulador de sirtuina descrito en la presente memoria puede ser al menos 2 veces mayor que el IT para régimen quimioterapéutico convencional solo, y aun más preferentemente 5 veces, 10 veces o incluso 25 veces mayor.

Enfermedades/trastornos neuronales

En determinados aspectos, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas y lesión traumática o mecánica del sistema nervioso central (SNC), la médula espinal o el sistema nervioso periférico (SNP). Las enfermedades neurodegenerativas implican típicamente reducciones en la masa y volumen del cerebro humano, que pueden deberse a la atrofia y/o muerte de las células cerebrales, que son mucho más graves que aquellas atribuibles al envejecimiento en una persona sana. Las enfermedades neurodegenerativas pueden evolucionar gradualmente, después de un periodo largo de función cerebral normal, debido a degeneración progresiva (por ejemplo, disfunción y muerte de las células nerviosas) de regiones específicas del cerebro. Como alternativa, las enfermedades neurodegenerativas pueden tener un inicio rápido, tales como las asociadas con traumatismo o toxinas. El inicio real de la degeneración cerebral puede preceder en muchos años a su manifestación clínica. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer (EA),

enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), esclerosis lateral amiotrófica (ELA; enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad por cuerpos de Lewy difusos, corea-acantocitosis, esclerosis lateral primaria, enfermedades oculares (neuritis ocular), neuropatías inducidas por quimioterapia (por ejemplo, por vincristina, paclitaxel, bortezomib), neuropatías inducidas por la diabetes y ataxia de Friedreich. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para tratar estos trastornos y otros como se describe posteriormente.

La EA es un trastorno del SNC que da como resultado pérdida de memoria, un comportamiento inusual, cambios de personalidad y una pérdida de las capacidades cognitivas. Estas pérdidas se relacionan con la muerte de tipos específicos de células cerebrales y la rotura de conexiones y su red de soporte (por ejemplo células gliales) entre ellas. Los síntomas más tempranos incluyen la pérdida de la memoria reciente, juicio deficiente y cambios de la personalidad. La EP es un trastorno del SNC que da como resultado movimientos corporales descontrolados, rigidez, temblores y disquinesia, y está asociada con la muerte de células cerebrales en una zona del cerebro que produce dopamina. La ELA (enfermedad de las neuronas motoras) es un trastorno del SNC que ataca las neuronas motoras, componentes del SNC que conectan el cerebro con los músculos esqueléticos.

La EH es otra enfermedad neurodegenerativa que provoca movimientos descontrolados, pérdida de facultades intelectuales y alteración emocional. La enfermedad de Tay-Sachs y enfermedad de Sandhoff son enfermedades de almacenamiento de glucolípidos en las que gangliósido GM2 y sustratos de glucolípidos relacionados para β-hexosaminidasa se acumulan en el sistema nervioso y desencadenan neurodegeneración aguda.

Se sabe bien que la apoptosis desempeña un papel en la patogénesis del SIDA en el sistema inmunitario. Sin embargo, VIH-1 también induce enfermedad neurológica, que puede tratarse con compuestos moduladores de sirtuina de la invención.

La pérdida neuronal también es una característica principal de las enfermedades priónicas, tales como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob en el ser humano, EEB en vacas (enfermedad de las vacas locas), tembladera en ovejas y cabras y encefalopatía espongiforme felina (EEF) en gatos. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para tratar o prevenir la pérdida neuronal debido a estas enfermedades anteriores.

En otra realización, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno que implique axonopatía. La axonopatía distal es un tipo de neuropatía periférica que es el resultado de algún desequilibrio metabólico o tóxico de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Es la respuesta más común de los nervios a alteraciones metabólicas o tóxicas, y como tal puede estar provocada por enfermedades metabólicas tales como diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia tales como malnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. Los pacientes con axonopatía distal habitualmente presentan alteraciones sensitivomotoras simétricas en guante-calcetín. También se pierden o reducen las funciones de los reflejos tendinosos profundos y del sistema nervioso autónomo (SNA) en las zonas afectadas.

Las neuropatías diabéticas son trastornos neuropáticos que se asocian con la diabetes mellitus. Las afecciones relativamente comunes que pueden estar asociadas con la neuropatía diabética incluyen la parálisis del tercer par craneal; mononeuropatía; mononeuritis múltiple; amiotrofia diabética; una polineuropatía dolorosa; neuropatía autónoma; y neuropatía toracoabdominal.

La neuropatía periférica es el término médico para el daño a los nervios del sistema nervioso periférico, que puede estar causada por enfermedades de los nervios o a causa de los efectos secundarios de enfermedades sistémicas. Las principales causas de neuropatía periférica incluyen convulsiones, deficiencias nutricionales y VIH, aunque la diabetes es la causa más probable.

En una realización ejemplar, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar o prevenir la esclerosis múltiple (EM), incluyendo EM recidivante y EM monosintomática, y otras afecciones desmielinizantes, tal como, por ejemplo, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) o síntomas asociados con ella.

En otra realización más, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede usarse para tratar traumatismo de los nervios, incluyendo, traumatismo debido a enfermedades, lesión (incluyendo intervención quirúrgica) o traumatismo ambiental (por ejemplo, neurotoxinas, alcoholismo, etc.).

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden ser útiles para prevenir, tratar y aliviar síntomas de diversos trastornos del SNP. La expresión "neuropatía periférica" abarca un gran número

de trastornos en los que los nervios fuera del cerebro y de la médula espinal, los nervios periféricos, se encuentran dañados. La neuropatía periférica también puede denominarse neuritis periférica o, si están implicados muchos nervios, pueden emplearse los términos polineuropatía o polineuritis.

Las enfermedades del SNP tratables con compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina incluyen: diabetes, lepra, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Guillain-Barré y neuropatías del plexo braquial (enfermedades de las raíces cervical y torácica primera, troncos nerviosos, cordones y componentes de los nervios periféricos del plexo braquial.

En otra realización, puede usarse un compuesto modulador de sirtuina para tratar o prevenir una enfermedad de poliglutamina. Las enfermedades de poliglutamina ejemplares incluyen atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), enfermedad de Huntington (EH), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (síndrome del río Haw), ataxia espinocerebelosa de tipo 1, ataxia espinocerebelosa de tipo 2, ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph), ataxia espinocerebelosa de tipo 6, ataxia espinocerebelosa de tipo 7, y ataxia espinocerebelosa de tipo 17.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar una célula del sistema nervioso central para prevenir el daño en respuesta a una reducción del flujo sanguíneo a la célula. Típicamente la gravedad del daño que puede prevenirse dependerá en gran parte del grado de reducción del flujo sanguíneo a la célula y la duración de la reducción. En determinadas realizaciones, puede evitarse la muerte celular apoptótica o necrótica. En una realización adicional más, el daño mediado por isquemia, tal como edema citotóxico o anoxemia del tejido del sistema nervioso central, puede prevenirse. En cada realización, el sistema nervioso central puede ser una célula espinal o una célula cerebral.

Otro aspecto abarca administrar un compuesto modulador de sirtuina a un sujeto para tratar una afección isquémica del sistema nervioso central. Varias afecciones isquémicas del sistema nervioso central pueden tratarse por los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria. En determinadas realizaciones, la afección isquémica es un ictus que da como resultado cualquier tipo de daño isquémico del sistema nervioso central, tal como muerte celular apoptótica o necrótica, edema citotóxico o anoxemia del tejido del sistema nervioso central. El ictus puede afectar a cualquier área del cerebro o estar provocado por cualquier etiología que se sabe habitualmente que da como

resultado la aparición de un ictus. En una alternativa de esta realización, el ictus es un ictus del tronco encefálico. En otra alternativa de esta realización, el ictus es un ictus cerebeloso. En otra realización más, el ictus es un ictus embólico. En otra alternativa más, el ictus puede ser un ictus hemorrágico. En una realización adicional, el ictus es un ictus trombótico.

En otro aspecto más, puede administrarse un compuesto modulador de sirtuina para reducir el tamaño del infarto del núcleo isquémico después de una afección isquémica del sistema nervioso central. Además, puede administrarse beneficiosamente también un compuesto modulador de sirtuina para reducir el tamaño de la zona transicional o de penumbra isquémica después de una afección isquémica del sistema nervioso central.

En determinadas realizaciones, un régimen farmacológico combinado puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. Por tanto, un régimen farmacológico combinado puede incluir uno o más activadores de sirtuina y uno o más agentes antineurodegeneración.

Trastornos de la coagulación sanguínea

En otros aspectos, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar o prevenir trastornos de la coagulación sanguínea (o trastornos hemostáticos). Tal como se usa de manera indistinta en la presente memoria, los términos “hemostasia”, "coagulación de la sangre", y “coagulación sanguínea” se refieren al control del sangrado, incluyendo las propiedades fisiológicas de la vasoconstricción y la coagulación. La coagulación sanguínea ayuda a mantener la integridad de la circulación de los mamíferos después de una lesión, inflamación, enfermedad, defecto congénito, disfunción u otra alteración. Además, la formación de coágulos sanguíneos no solo limita el sangrado en caso de una lesión (hemostasia), sino que puede producir un daño grave en los órganos y la muerte en el contexto de las enfermedades ateroscleróticas mediante la oclusión de una arteria o vena importante. Por tanto, la trombosis es la formación del coágulo de sangre en un momento y lugar incorrectos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona tratamientos anticoagulantes y antitrombóticos dirigidos a inhibir la formación de coágulos de sangre para prevenir o tratar los trastornos de la coagulación sanguínea, tales como infarto de miocardio, ictus, pérdida de una extremidad debido a enfermedad arterial periférica o embolia pulmonar.

Tal como se usa de manera indistinta en la presente memoria, "modular o modulación de la hemostasia" y "regular o regulación de la hemostasia" incluye la inducción (por ejemplo, estimulación o aumento) de la hemostasia, así como la inhibición (por ejemplo, reducción o disminución) de la hemostasia.

En un aspecto, la invención proporciona un método para reducir o inhibir la hemostasia en un sujeto administrando un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Las composiciones, los métodos o usos divulgados en la presente memoria son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos trombóticos. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno trombótico" incluye cualquier trastorno o afección caracterizado por una coagulación o actividad hemostásica excesiva o no deseada, o un estado hipercoagulable. Los trastornos trombóticos incluyen enfermedades o trastornos que implican la adhesión de plaquetas y formación de trombos, y se pueden manifestar como una mayor propensión a formar trombos, por ejemplo, un número aumentado de trombos, trombosis a una edad temprana, una tendencia familiar a la trombosis, y trombosis en sitios poco habituales.

En otra realización, un régimen farmacológico combinado puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o la prevención de trastornos de la coagulación sanguínea o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. Por tanto, un régimen farmacológico combinado puede incluir uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina y uno o más agentes anticoagulantes o antitrombóticos.

Control del peso

En otro aspecto, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar o prevenir el aumento de peso o la obesidad en un sujeto. Por ejemplo, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina, por ejemplo, para tratar o prevenir la obesidad hereditaria, la obesidad por la dieta, la obesidad relacionada con hormonas, la obesidad relacionada con la administración de medicación, para reducir el peso de un sujeto o para reducir o prevenir el aumento de peso en un sujeto. Un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser un sujeto que sea obeso, que tenga probabilidades de volverse obeso, que tenga sobrepeso o que sea probable que tenga sobrepeso. Los sujetos que tienen probabilidades de volverse obesos o con sobrepeso pueden identificarse, por ejemplo, basándose en el historial familiar, la genética, la dieta, el nivel de actividad, el

consumo de medicación, o diversas combinaciones de los mismos.

En otras realizaciones adicionales, pueden administrarse compuestos que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina a sujetos que padecen una diversidad de otras enfermedades y afecciones que pueden tratarse o prevenirse mediante la promoción de la pérdida de peso en el sujeto. Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, presión sanguínea elevada, hipertensión, colesterol en sangre elevado, dislipidemia, diabetes de tipo 2, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, enfermedad coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, cálculos biliares, colecistitis y colelitiasis, gota, artrosis, apnea del sueño obstructiva y problemas respiratorios, algunos tipos de cáncer (tales como de endometrio, mama, próstata y colon), complicaciones durante el embarazo, mala salud reproductiva femenina (tales como irregularidades menstruales, infertilidad, ovulación irregular), problemas de control de la vejiga (tales como incontinencia por tensión); nefrolitiasis de ácido úrico; trastornos psicológicos (tales como depresión, trastornos alimentarios, distorsión de la imagen corporal y baja autoestima). Finalmente, los pacientes con SIDA pueden desarrollar lipodistrofia o resistencia a la insulina en respuesta a terapias combinadas para el SIDA.

En otra realización, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para inhibir la adipogénesis o la diferenciación de células grasas, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Dichos métodos o usos de la presente invención pueden usarse parar tratar o prevenir la obesidad.

En otras realizaciones, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir el apetito y/o aumentar la saciedad, causando de este modo la pérdida de peso o evitándose el aumento de peso. Un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser un sujeto que tenga sobrepeso, que sea obeso o un sujeto que tenga probabilidades de padecer sobrepeso u obesidad. El método puede comprender administrar diariamente o, cada dos días, o una vez a la semana, una dosis, por ejemplo, en forma de una píldora, a un sujeto. La dosis puede ser una "dosis reductora del apetito".

En una realización ejemplar, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse como una terapia combinada para tratar o prevenir el aumento de peso o la obesidad. Por ejemplo, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antiobesidad.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse para reducir el aumento de peso inducido por fármacos. Por ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede administrarse como una terapia combinada con medicaciones que pueden estimular el apetito o provocar aumento de peso, en particular, el aumento de peso debido a factores distintos de la retención de agua.

Trastornos metabólicos/diabetes

En otro aspecto, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar y/o prevenir un trastorno metabólico, tal como la resistencia a la insulina, un estado prediabético, diabetes de tipo II y/o complicaciones de los mismos. La administración de un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede aumentar la sensibilidad y/o reducir los niveles de insulina en un sujeto. Un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser un sujeto que tiene resistencia a la insulina u otro síntoma precursor de la diabetes de tipo II, que tiene diabetes de tipo II o que es probable que desarrolle cualquiera de estas afecciones. Por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto que tiene resistencia a la insulina, por ejemplo, que tiene niveles circulantes de insulina elevados y/o afecciones asociadas, tales como hiperlipidemia, dislipogénesis, hipercolesterolemia, tolerancia a la glucosa alterada, elevados niveles de azúcar glucosa en sangre, otras manifestaciones del síndrome X, hipertensión, aterosclerosis y lipodistrofia.

En una realización ejemplar, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse como una terapia de combinación para tratar o prevenir un trastorno metabólico. Por ejemplo, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos.

Enfermedades inflamatorias

En otros aspectos, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno asociado con inflamación. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse antes de la aparición de, en el momento de, o después del inicio de la inflamación. Cuando se usan de manera profiláctica, las composiciones se proporcionan

preferentemente antes de cualquier respuesta o síntoma inflamatorio. La administración de los compuestos puede prevenir o atenuar las respuestas o síntomas inflamatorios.

En otra realización, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar o prevenir alergias y afecciones respiratorias, incluyendo asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad del oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los compuestos pueden usarse para tratar la infección por hepatitis crónica, incluyendo la hepatitis B y la hepatitis C.

Además, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar enfermedades autoinmunitarias,, y/o inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, así como enfermedades autoinmunitarias de órgano-tejido (por ejemplo, síndrome de Raynaud), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mucositis oral, esclerodermia, miastenia grave, rechazo de trasplante, choque endotóxico, septicemia, psoriasis, eccema, dermatitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmunitaria, uveítis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), y enfermedad de Grave.

En determinadas realizaciones, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden tomarse solos o en combinación con otros compuestos útiles para tratar o prevenir inflamación.

Enrojecimiento

En otro aspecto, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir la incidencia o gravedad del enrojecimiento y/o sofocos que son síntomas de un trastorno. Por ejemplo, el método objeto incluye el uso de un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina, solos o en combinación con otros agentes, para reducir la incidencia o gravedad del enrojecimiento y/o sofocos en pacientes con cáncer. En otras realizaciones, el método posibilita el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir la incidencia o gravedad del enrojecimiento y/o sofocos en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas.

En otro aspecto, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan

el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir la incidencia o gravedad del enrojecimiento y/o sofocos que son efectos secundarios de otra terapia farmacológica, por ejemplo, enrojecimiento inducido por fármaco. En determinadas realizaciones, un método para tratar y/o prevenir el enrojecimiento inducido por fármaco comprende administrar a un paciente que lo necesite una formulación que comprende al menos un compuesto inductor de enrojecimiento y al menos un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En otras realizaciones, un método para tratar el enrojecimiento inducido por fármaco comprende administrar por separado uno o más compuestos que inducen enrojecimiento y uno o más compuestos moduladores de sirtuina, por ejemplo, en donde el compuesto modulador de sirtuina y el agente inductor de enrojecimiento no se han formulado en las mismas composiciones. Cuando se emplean formulaciones separadas, el compuesto modulador de sirtuina puede administrarse (1) a la vez que la administración del agente inductor de enrojecimiento, (2) intermitentemente con el agente inductor de enrojecimiento, (3) escalonadamente en relación a la administración del agente inductor de enrojecimiento, (4) antes de la administración del agente inductor de enrojecimiento, (5) después de la administración del agente inductor de enrojecimiento, y (6) diversas combinaciones de los mismos. Los agentes inductores de enrojecimiento ejemplares incluyen, por ejemplo, niacina, raloxifeno, antidepresivos, antipsicóticos, productos quimioterapéuticos, bloqueadores de canales de calcio y antibióticos.

En determinadas realizaciones, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de enrojecimiento de un vasodilatador o un agente antilipémico (incluyendo agentes anticolesterémicos y agentes lipotrópicos). En una realización ejemplar, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede usarse para reducir el enrojecimiento asociado con la administración de niacina.

En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de la hiperlipidemia con efectos secundarios de enrojecimiento reducidos. En otra realización representativa, el método implica el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de enrojecimiento de raloxifeno. En otra realización representativa, el método implica el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de enrojecimiento de

antidepresivos o agentes antipsicóticos. Por ejemplo, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina junto con (administrados por separado o juntos) un inhibidor de la recaptación de serotonina, o un antagonista del receptor de 5HT2.

En determinadas realizaciones, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina como parte de un tratamiento con un inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) para reducir el enrojecimiento. En otra realización representativa, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de enrojecimiento de agentes quimioterapéuticos, tales como ciclofosfamida y tamoxifeno.

En otra realización, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de enrojecimiento de bloqueadores de canales de calcio, tales como amlodipina.

En otra realización, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de enrojecimiento de antibióticos. Por ejemplo, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina en combinación con levofloxacina.

Trastornos oculares

Un aspecto de la presente invención es un método para inhibir, reducir o tratar de otro modo el deterioro de la visión administrando a un paciente una dosificación terapéutica de modulador de sirtuina seleccionado de un compuesto desvelado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o un derivado metabólico del mismo.

En determinados aspectos de la invención, el deterioro de la visión está provocado por daño al nervio óptico o el sistema nervioso central. En realizaciones particulares, el daño al nervio óptico está causado por presión intraocular elevada, tal como la creada por glaucoma. En otras realizaciones particulares, el daño al nervio óptico está causado por hinchazón del nervio, que se asocia con frecuencia con una infección o una respuesta inmunitaria (por ejemplo, autoinmunitaria) tal como en neuritis óptica.

En determinados aspectos de la invención, el deterioro de la visión está causado

por daño retiniano. En realizaciones particulares, el daño retiniano está causado por alteraciones del flujo sanguíneo al ojo (por ejemplo, arteriosclerosis, vasculitis). En realizaciones particulares, el daño retiniano está causado por rotura de la mácula (por ejemplo, degeneración macular exudativa o no exudativa).

Las enfermedades retinianas ejemplares incluyen degeneración macular exudativa asociada a la edad, degeneración macular no exudativa asociada a la edad, prótesis electrónica retiniana y degeneración macular asociada a la edad por trasplante de PER, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, necrosis retiniana aguda, enfermedad de Best, oclusión de la ramificación de la arteria retiniana, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, retinopatías autoinmunitarias asociadas con cáncer y relacionadas, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la vena retiniana central, coriorretinopatía serosa central, enfermedad de Eales, membrana epimacular, degeneración reticular, macroaneurisma, edema macular diabético, edema macular de Irvine-Gass, agujero macular, membranas neovasculares subretinianas, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, edema macular cistoide no pseudofáquico, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, desprendimiento retiniano exudativo, desprendimiento retiniano postoperatorio, desprendimiento retiniano proliferativo, desprendimiento retiniano regmatógeno, desprendimiento retiniano traccional, retinitis pigmentosa, retinitis por CMV, retinoblastoma, retinopatía del prematuro, retinopatía en perdigonada, retinopatía diabética de fondo, retinopatía diabética proliferativa,, retinopatía por hemoglobinopatías, retinopatía de Purtscher, retinopatía de Valsalva, retinoesquisis juvenil, retinoesquisis senil, síndrome de Terson y síndromes de puntos blancos.

Otras enfermedades ejemplares incluyen infecciones bacterianas oculares (por ejemplo conjuntivitis, queratitis, tuberculosis, sífilis, gonorrea), infecciones víricas (por ejemplo, virus del herpes simple ocular, virus de varicela zóster, retinitis por citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) así como necrosis retiniana externa progresiva secundaria a VIH u otras enfermedades oculares asociadas a VIH y asociadas a otras inmunodeficiencias. Además, las enfermedades oculares incluyen infecciones fúngicas (por ejemplo, coroiditis por *Candida*, histoplasmosis), infecciones protozoarias (por ejemplo, toxoplasmosis) y otras tales como toxocariasis ocular y sarcoidosis.

Un aspecto de la invención es un método para inhibir, reducir o tratar el deterioro de la visión en un sujeto que se somete a tratamiento con un fármaco quimioterapéutico

(por ejemplo, un fármaco neurotóxico y un fármaco que induzca presión intraocular, tal como un esteroide), administrando al sujeto que necesite dicho tratamiento una dosificación terapéutica de un modulador de sirtuina desvelado en la presente memoria.

Otro aspecto de la invención es un método para inhibir, reducir o tratar el deterioro de la visión en un sujeto que se somete a cirugía, incluyendo cirugías oculares u otras cirugías realizadas en la posición prona tales como cirugía de la médula espinal, administrando al sujeto que necesite dicho tratamiento una dosificación terapéutica de un modulador de sirtuina desvelado en la presente memoria. Las cirugías oculares incluyen cataratas, iridoctomía y reemplazos del cristalino.

Otro aspecto de la invención es el tratamiento, incluyendo la inhibición y el tratamiento profiláctico, de enfermedades oculares asociadas a la edad incluyendo cataratas, ojo seco, degeneración macular asociada a la edad (AMD), daño retiniano y similares, administrando al sujeto que necesite dicho tratamiento una dosificación terapéutica de un modulador de sirtuina desvelado en la presente memoria.

Otro aspecto de la invención es la prevención o el tratamiento de daño al ojo causado por tensión, lesión química o radiación, administrando al sujeto que necesite dicho tratamiento una dosificación terapéutica de un modulador de sirtuina desvelado en la presente memoria. El daño por radiación o electromagnético al ojo puede incluir el provocado por CRT o exposición a la luz del sol o UV.

En determinadas realizaciones, un régimen farmacológico combinado puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o la prevención de trastornos oculares o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. Por tanto, un régimen farmacológico combinado puede incluir uno o más activadores de sirtuina y uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno ocular.

En determinadas realizaciones, se puede administrar un modulador de sirtuina junto con una terapia para reducir la presión intraocular. En otra realización, se puede administrar un modulador de sirtuina junto con una terapia para tratar y/o prevenir el glaucoma. En otra realización más, se puede administrar un modulador de sirtuina junto con una terapia para tratar y/o prevenir la neuritis óptica. En determinadas realizaciones, se puede administrar un modulador de sirtuina junto con una terapia para tratar y/o prevenir la retinopatía por CMV. En otra realización, se puede administrar un modulador de sirtuina junto con una terapia para tratar y/o prevenir la esclerosis múltiple.

Enfermedades y trastornos asociados mitocondrias

En determinadas realizaciones, la invención proporciona métodos o usos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una actividad mitocondrial aumentada. Los métodos o usos de la presente invención implican administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto modulador de sirtuina. La actividad mitocondrial aumentada se refiere a aumentar la actividad de la mitocondria manteniendo al mismo tiempo los números generales de mitocondrias (por ejemplo, la masa mitocondrial), aumentar los números de mitocondrias aumentando de este modo la actividad mitocondrial (por ejemplo, estimulando la biogénesis mitocondrial) o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, las enfermedades y los trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada incluyen enfermedades o trastornos asociados con disfunción mitocondrial.

En determinadas realizaciones, los métodos o usos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de actividad mitocondrial aumentada pueden comprender identificar a un sujeto que padece una disfunción mitocondrial. Los métodos o usos para diagnosticar una disfunción mitocondrial pueden implicar la genética molecular, análisis patológicos y/o bioquímicos. Las enfermedades y los trastornos asociados con la disfunción mitocondrial incluyen enfermedades y trastornos en los que los déficits en la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial contribuyen al desarrollo de parofisiología de dichas enfermedades o dichos trastornos en un mamífero. Las enfermedades o los trastornos que se beneficiarían de actividad mitocondrial aumentada incluyen en general por ejemplo, enfermedades en las que la lesión oxidativa mediada por radicales libres conduce a degeneración tisular, enfermedades en las que las células experimentan inapropiadamente apoptosis y enfermedades en las que las células no experimentan apoptosis.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona métodos o usos para tratar una enfermedad o un trastorno que se beneficiaría de la actividad mitocondrial aumentada que implican administrar a un sujeto que lo necesite uno o más compuestos moduladores de sirtuina en combinación con otro agente terapéutico tal como, por ejemplo, un agente útil para tratar la disfunción mitocondrial o un agente útil para reducir un síntoma asociado con una enfermedad o un trastorno que implica disfunción mitocondrial.

En realizaciones ejemplares, la invención proporciona métodos o usos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada administrando a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

modulador de sirtuina. Las enfermedades o los trastornos ejemplares incluyen, por ejemplo, trastornos neuromusculares (por ejemplo, ataxia de Friedreich, distrofia muscular, esclerosis múltiple, etc.), trastornos de inestabilidad neuronal (por ejemplo, trastornos convulsivos, migraña, etc.), retraso del desarrollo, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), isquemia, acidosis tubular renal, neurodegeneración asociada a la edad y deterioro cognitivo, fatiga por quimioterapia, menopausia asociada a la edad o inducida por quimioterapia o irregularidades del ciclo menstrual u ovulación, miopatías mitocondriales, daño mitocondrial (por ejemplo, acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a óxido nítrico, hipoxia, etc.) y desregulación mitocondrial.

La distrofia muscular se refiere a una familia de enfermedades que implican el deterioro de la estructura y función neuromuscular, dando como resultado con frecuencia atrofia del músculo esquelético y disfunción miocárdica, tal como distrofia muscular de Duchenne. En determinadas realizaciones, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina para reducir la velocidad de deterioro de las capacidades funcionales musculares y para mejorar el estado funcional muscular en pacientes con distrofia muscular.

En determinadas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para el tratamiento de miopatías mitocondriales. Las miopatías mitocondriales varían de leves, debilidad lentamente progresiva de los músculos extraoculares a graves, miopatías infantiles letales y encefalomiopatías multisistémicas. Se han definido algunos síndromes, con algo de solapamiento entre ellos. Los síndromes establecidos que afectan al músculo incluyen oftalmoplegia externa progresiva, el síndrome de Kearns-Sayre (con oftalmoplegia, retinopatía pigmentaria, defectos de conducción cardíaca, ataxia cerebelosa y sordera sensorineural), el síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus), el síndrome MERFF (epilepsia mioclónica y fibras rojas desiguales), debilidad de distribución de cintura y extremidades y miopatía infantil (benigna o grave y letal).

En determinadas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para tratar a pacientes que padecen daño tóxico a las mitocondrias, tal como, daño tóxico debido a la acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a óxido nítrico, daño tóxico inducido por fármacos o hipoxia.

En determinadas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para tratar enfermedades o trastornos asociados con la desregulación mitocondrial.

Rendimiento muscular

En otras realizaciones, la invención proporciona métodos o usos para potenciar el rendimiento muscular administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modulador de sirtuina. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para mejorar la resistencia física (por ejemplo, la capacidad de realizar una tarea física tal como ejercicio, trabajo físico, actividades deportivas, etc.), inhibir o retardar las fatigas físicas, potenciar los niveles de oxígeno en sangre, potenciar la energía en individuos sanos, potenciar la capacidad de trabajo y la resistencia, reducir la fatiga muscular, reducir la tensión, potenciar la función cardíaca y cardiovascular, mejorar la capacidad sexual, aumentar los niveles de ATP en músculo y/o reducir el ácido láctico en sangre. En determinadas realizaciones, los métodos o usos que implican administrar una cantidad de un compuesto modulador de sirtuina que aumenta la actividad mitocondrial, aumenta la biogénesis mitocondrial y/o aumenta la masa mitocondrial.

El rendimiento deportivo se refiere a la capacidad de los músculos de los atletas para rendir cuando participan en actividades deportivas. El rendimiento deportivo potenciado, la fuerza, la velocidad y la resistencia se miden por un aumento en la fuerza de contracción muscular, aumento de la amplitud de la contracción muscular, acortamiento del tiempo de reacción muscular entre estimulación y contracción. Atleta se refiere a un individuo que participa en deporte a cualquier nivel y que busca conseguir un nivel mejorado de fuerza, velocidad y resistencia en su rendimiento, tal como, por ejemplo, culturistas, ciclistas, corredores de larga distancia, corredores de corta distancia, etc. El rendimiento deportivo potenciado se manifiesta por la capacidad de superar la fatiga muscular, la capacidad de mantener la actividad durante periodos de tiempo más prolongados y tener un entrenamiento más eficaz.

En el campo del rendimiento muscular del atleta, es deseable crear condiciones que permitan la competición o el entrenamiento a mayores niveles de resistencia durante un periodo prolongado de tiempo.

Se contempla que los métodos o usos de la presente invención también serán eficaces en el tratamiento de afecciones patológicas relacionadas con el músculo, incluyendo sarcopenia aguda, por ejemplo, atrofia muscular y/o caquexia asociadas con quemaduras, reposo en cama, inmovilización de las extremidades o cirugía mayor torácica, abdominal y/u ortopédica.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona nuevas composiciones

dietéticas que comprenden moduladores de sirtuina, un método para su preparación y un método de uso de las composiciones para mejora del rendimiento deportivo. Por consiguiente, se proporcionan composiciones terapéuticas, alimentos y bebidas que tienen acciones de mejora de la resistencia física y/o inhibición de fatigas físicas para las personas implicadas en ejercicios ampliamente definidos incluyendo deportes que requieren resistencia y trabajos que requieren esfuerzos musculares repetidos. Dichas composiciones dietéticas pueden comprender adicionalmente electrolitos, cafeína, vitaminas, carbohidratos, etc.

Otros usos

Pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para tratar o prevenir infecciones víricas (tales como infecciones por virus de la gripe, el herpes o el papiloma) o como agentes antifúngicos. En determinadas realizaciones, compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse como parte de una terapia farmacológica de combinación con otro agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades víricas. En otra realización, compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden administrarse como parte de una terapia farmacológica de combinación con otro agente antifúngico.

Los sujetos que pueden tratarse tal como se describe en la presente memoria incluyen eucariotas, tales como mamíferos, por ejemplo, seres humanos, ovinos, bovinos, equinos, porcinos, cánidos, félidos, primates no humanos, ratones y ratas. Las células que pueden tratarse incluyen células eucariotas, por ejemplo, de un sujeto descrito anteriormente, o células de plantas, células de levadura y células procariotas, por ejemplo, células bacterianas. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos moduladores a animales de granja para mejorar su capacidad de soportar las condiciones de granja durante más tiempo.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden usarse para aumentar la longevidad, la resistencia a la tensión y la resistencia a la apoptosis en plantas. En determinadas realizaciones, se aplica un compuesto a plantas, por ejemplo, periódicamente, o a hongos. En otra realización, las plantas están modificadas genéticamente para producir un compuesto. En otra realización, las plantas y los frutos se tratan con un compuesto antes de la recolección y el transporte para aumentar la resistencia al daño durante el transporte. Las semillas de

plantas también pueden ponerse en contacto con compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, para conservarlas.

En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para modular la longevidad en células de levadura. Las situaciones en las que puede ser deseable extender la longevidad de las células de levadura incluyen cualquier proceso en el que se usen levaduras, por ejemplo, la producción de cerveza, yogur y artículos de panadería, por ejemplo, pan. El uso de levaduras que tienen una longevidad aumentada puede dar como resultado el uso de menos cantidad de levadura o hacer que la levadura sea activa durante periodos de tiempo más prolongados. Las levaduras u otras células de mamífero usadas para producir proteínas de manera recombinante también pueden tratarse tal como se describe en la presente memoria.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden usarse para aumentar la longevidad, la resistencia a la tensión y la resistencia a la apoptosis en insectos. En esta realización, los compuestos se aplicarían a insectos útiles, por ejemplo, abejas y otros insectos que están implicados en la polinización de plantas. En una realización específica, un compuesto se aplicaría a abejas implicadas en la producción de miel. En general, los métodos o usos descritos en la presente memoria pueden aplicarse a cualquier organismo, por ejemplo, eucariota, que pueda tener importancia comercial. Por ejemplo, pueden aplicarse a peces (acuicultura) y aves (por ejemplo, pollos y aves de granja).

También pueden usarse dosis mayores de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina como pesticida interfiriendo con la regulación de genes silenciados y la regulación de la apoptosis durante el desarrollo. En esta realización, puede aplicarse un compuesto a plantas usando un método conocido en la técnica que asegura que el compuesto esté biodisponible para larvas de insectos y no para plantas.

Al menos a la vista de la relación entre reproducción y longevidad, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden usarse para afectar a la reproducción de organismos tales como insectos, animales y microorganismos.

Realizaciones adicionales

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para aumentar la

actividad de sirtuina-1 en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica correspondiente, respectivamente, del mismo.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la resistencia a insulina, un síndrome metabólico, diabetes, o complicaciones de la misma, o para aumentar la sensibilidad a insulina, que comprende administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica correspondiente, respectivamente, del mismo, a un sujeto que lo necesite.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar disfunciones metabólicas que comprende administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica correspondiente, respectivamente, del mismo, a un sujeto que lo necesite.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedades o trastornos resultantes de la expresión o actividad de SIRT1 reducida, que comprende administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica correspondiente, respectivamente, del mismo, a un sujeto que lo necesite.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método en donde las enfermedades o trastornos resultantes de la expresión o actividad de SIRT1 reducida se seleccionan de, pero sin limitación, envejecimiento o tensión, diabetes, disfunciones metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, cáncer o enfermedad inflamatoria.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método, donde las enfermedades asociadas a envejecimiento o tensión, diabetes, disfunciones metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, cáncer o enfermedad inflamatoria se seleccionan de psoriasis, dermatitis atópica, acné, rosácea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, septicemia, artritis, EPOC, lupus eritematoso sistémico e inflamación oftálmica.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método, donde las enfermedades asociadas al envejecimiento o la tensión, diabetes, disfunciones metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, cáncer o enfermedad inflamatoria se seleccionan de psoriasis, dermatitis atópica, acné, rosácea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, septicemia, artritis, EPOC, lupus eritematoso

sistémico e inflamación oftálmica.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica correspondiente, respectivamente, del mismo, a un sujeto que lo necesite.

En un aspecto, la presente invención se refiere a administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica correspondiente, respectivamente, del mismo, para su uso en terapia en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a resistencia a insulina, un síndrome metabólico, diabetes, o complicaciones de la misma, o para aumentar la sensibilidad a insulina en un sujeto.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un uso de administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica correspondiente, respectivamente, del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la resistencia a insulina, un síndrome metabólico, diabetes, o complicaciones de la misma, o para aumentar la sensibilidad a insulina en un sujeto.

ENSAYOS

Otros métodos o usos más contemplados en la presente memoria incluyen métodos de exploración para identificar compuestos o agentes que modulan sirtuinas. Un agente puede ser un ácido nucleico, tal como un aptámero. Pueden realizarse ensayos en un formato basado en células o sin células. Por ejemplo, un ensayo puede comprender incubar (o poner en contacto) una sirtuina con un agente de ensayo en condiciones en las que una sirtuina puede modularse por un agente que se sabe que modula la sirtuina, y supervisar o determinar el nivel de modulación de la sirtuina en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo. El nivel de modulación de una sirtuina puede determinarse determinando su capacidad para desacetilar un sustrato. Son sustratos ejemplares péptidos acetilados que pueden obtener se de BIOMOL (Plymouth Meeting, PA). Los sustratos preferidos incluyen péptidos de p53, tales como los que comprenden un K382. Un sustrato particularmente preferido es el Fluor de Lys-SIRT1 (BIOMOL), es decir, el péptido acetilado Arg-His-Lys-Lys. Otros sustratos son péptidos de las histonas humanas H3 y H4 o un aminoácido acetilado. Los sustratos pueden ser fluorogénicos. La sirtuina puede ser SIRT1, Sir2, SIRT3, o una parte de la misma. Por ejemplo, SIRT1 recombinante puede obtenerse de BIOMOL. La reacción puede realizarse durante aproximadamente 30 minutos y se detiene, por ejemplo, con nicotinamida. El kit de

descubrimiento de fármacos/ensayo de actividad fluorescente de HDAC (AK-500, BIOMOL Research Laboratories) puede usarse para determinar el nivel de acetilación. Se describen ensayos similares en Bitterman et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:45099. El nivel de modulación de la sirtuina en un ensayo puede compararse con el nivel de modulación de la sirtuina en presencia de uno o más (por separado o simultáneamente) compuestos descritos en la presente memoria, lo que puede servir como controles positivos o negativos. Las sirtuinas para su uso en los ensayos pueden ser proteínas sirtuinas de longitud completa o partes de las mismas. Ya que se ha mostrado en la presente memoria que los compuestos de activación parecen interaccionar con el extremo N terminal de SIRT1, las proteínas para su uso en los ensayos incluyen partes N terminales de sirtuinas, por ejemplo, aproximadamente los aminoácidos 1-176 o 1-255 de SIRT1; aproximadamente los aminoácidos 1-174 o 1-252 de Sir2.

En determinadas realizaciones, un ensayo de exploración comprende (i) poner en contacto una sirtuina con un agente de ensayo y un sustrato acetilado en condiciones apropiadas para la sirtuina para desacetilar el sustrato en ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar el nivel de acetilación del sustrato, donde un menor nivel de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación por la sirtuina, mientras que un mayor nivel de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación por la sirtuina.

En otra realización, el ensayo de exploración puede detectar la formación de un producto de 2'/3'-O-acetil-ADP-ribosa de desacetilación dependiente de NAD mediada por sirtuina. Este producto de O-acetil-ADP-ribosa se forma en cantidades equimolares con el producto peptídico desacetilado de la reacción de desacetilación de sirtuina. Por consiguiente, el ensayo de exploración puede incluir (i) poner en contacto una sirtuina con un agente de ensayo y un sustrato acetilado en condiciones apropiadas para la sirtuina para desacetilar el sustrato en ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar la cantidad de formación de O-acetil-ADP-ribosa, donde un aumento de la formación de O-acetil-ADP-ribosa en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación por la sirtuina, mientras que una reducción de la formación de O-acetil-ADP-ribosa en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la

desacetilación por la sirtuina.

Métodos para identificar un agente que modula, por ejemplo, estimula, sirtuinas *in vivo* pueden comprender (i) poner en contacto una célula con un agente de ensayo y un sustrato que es capaz de entrar en una célula en presencia de un inhibidor de HDAC de clase I y clase II en condiciones apropiadas para que la sirtuina desacetile el sustrato en ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar el nivel de acetilación del sustrato, donde un menor nivel de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación por la sirtuina, mientras que un mayor nivel de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación por la sirtuina. Un sustrato preferido es un péptido acetilado, que también es preferentemente fluorogénico, tal como se describe adicionalmente en la presente memoria. El método puede comprender además lisar las células para determinar el nivel de acetilación del sustrato. Pueden añadirse sustratos a células a una concentración que varía de aproximadamente 1 μM a aproximadamente 10 mM, preferentemente de aproximadamente 10 μM a 1 mM, aun más preferentemente de aproximadamente 100 μM a 1 mM, tal como aproximadamente 200 μM. Un sustrato preferido es una lisina acetilada, por ejemplo, ε-acetil lisina (Fluor de Lys, FdL) o Fluor de Lys-SIRT1. Un inhibidor preferido de HDAC de clase I y clase II es tricostatina A (TSA), que puede usarse a concentraciones que varían de aproximadamente 0,01 a 100 μM, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 10 μM, tal como 1 μM. Puede realizarse incubación de células con el compuesto de ensayo y el sustrato puede realizarse durante aproximadamente 10 minutos a 5 horas, preferentemente durante aproximadamente 1-3 horas. Ya que TSA inhibe todas las HDAC de clase I y clase II, y que ciertos sustratos, por ejemplo, Fluor de Lys, son un mal sustrato para SIRT2 y aun menos un sustrato para SIRT3-7, dicho ensayo puede usarse para identificar moduladores de SIRT1 *in vivo*.

MÉTODOS O USOS EN TERAPIA

La presente invención también se refiere a métodos o usos para usar compuestos Moduladores de Sirtuina como se define en la presente memoria en el tratamiento y/o la prevención de una amplia diversidad de enfermedades y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular,

trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada, que pueden además seleccionarse de o incluyen, pero sin limitación psoriasis, dermatitis atópica, acné, rosácea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, septicemia, artritis, EPOC, lupus eritematoso sistémico e inflamación oftálmica.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos o usos para usar compuestos moduladores de sirtuina o composiciones que comprenden compuestos moduladores de sirtuina. En determinadas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para una diversidad de aplicaciones terapéuticas incluyendo, por ejemplo, aumentar la longevidad de una célula, y tratar y/o prevenir una gran diversidad de enfermedades y trastornos incluyendo, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía asociada con un acontecimiento isquémico, enfermedades y/o trastornos oculares, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación y/o enrojecimiento, etc. También pueden usarse compuestos que modulan sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden usarse para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto que se beneficiaría de actividad mitocondrial aumentada, para potenciar el rendimiento muscular, para aumentar los niveles de ATP en músculo, o para tratar o prevenir el daño a tejido muscular asociado con hipoxia o isquemia. En otras realizaciones, pueden usarse compuestos moduladores de sirtuina que reducen el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para una diversidad de aplicaciones terapéuticas incluyendo, por ejemplo, aumentar la sensibilidad celular a la tensión, aumentar la apoptosis, tratamiento de cáncer, estimulación de apetito y/o estimulación de aumento de peso, etc. Como se describe adicionalmente posteriormente, los métodos o usos de la presente invención comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto modulador de sirtuina.

En determinados aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina pueden administrarse solos o en combinación con otros compuestos, incluyendo otros compuestos moduladores de sirtuina u otros agentes terapéuticos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para aumentar la actividad de sirtuina-1 en una célula, que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de

los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéutica aceptable del mismo de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para aumentar la actividad de sirtuina-1 en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto farmacéutico de la presente invención como se define en la presente memoria.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la resistencia a insulina, un síndrome metabólico, diabetes, o complicaciones de la misma, o para aumentar la sensibilidad a insulina, que comprende administrar un compuesto de Fórmulas (I) a (V), **análogos correspondientes o derivados de los mismos** (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) de la presente invención a un sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece o que es susceptible a la resistencia a la insulina, un síndrome metabólico, diabetes, o complicaciones de la misma, o para aumentar la sensibilidad a insulina en un sujeto, que comprende administrar una composición farmacéutica de la presente invención al sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la resistencia a insulina, un síndrome metabólico, diabetes, o complicaciones de la misma, o para aumentar la sensibilidad a insulina, que comprende administrar una composición farmacéutica de la presente invención al sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para aumentar la actividad de sirtuina-1 en una célula, que comprende la etapa de poner en contacto una célula con un compuesto de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéutica aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para aumentar la actividad de sirtuina-1 en una célula, que comprende la etapa de poner en contacto una célula con una composición farmacéutica de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar disfunciones metabólicas, que comprende administrar un compuesto de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéutica aceptable del mismo a un sujeto que lo

necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar disfunciones metabólicas que comprende administrar una composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedades o trastornos resultantes de la expresión o actividad de SIRT1 reducida, que comprende administrar un compuesto de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéutica aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere un método donde las enfermedades o trastornos resultantes de la expresión o actividad de SIRT1 reducida se seleccionan de, pero sin limitación, envejecimiento o tensión, diabetes, disfunciones metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, cáncer o enfermedad inflamatoria.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método, donde las enfermedades asociadas a envejecimiento o tensión, diabetes, disfunciones metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, cáncer o enfermedad inflamatoria se seleccionan de psoriasis, dermatitis atópica, acné, rosácea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, septicemia, artritis, EPOC, lupus eritematoso sistémico e inflamación oftálmica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar un compuesto de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéutica aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la psoriasis, que comprende administrar una composición farmacéutica de la presente invención al sujeto que lo necesite.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

En general, la presente invención se refiere a compuestos análogos de urea unidos sustituidos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, composiciones farmacéuticas correspondientes,

procesos para preparar y usar dichos compuestos, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, como Moduladores de Sirtuina útiles para aumentar la longevidad de una célula, y en el tratamiento y/o la prevención de una amplia diversidad de enfermedades y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada.

En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéutica aceptable del mismo y composiciones farmacéuticas correspondientes que comprenden compuestos de Fórmulas (I) a (V), respectivamente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéutica aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de la presente invención, que además comprende un agente activo adicional.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmulas (I) a (V), análogos correspondientes o derivados de los mismos (es decir, con sustitución de hidrógeno en la posición R^2) o una sal farmacéutica aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéutica aceptable.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológica o farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden formularse para administración mediante, por ejemplo, o por inyección (por ejemplo, SubQ, IM, IP), inhalación o insuflación (a través de la boca o la nariz) o administración oral, bucal, sublingual, transdérmica, nasal, parenteral o rectal. En determinadas realizaciones, un compuesto puede administrarse por vía local, en el sitio en el que están presentes las células diana, es decir, en un tejido, órganos o fluido específico (por ejemplo, la sangre, el líquido cefalorraquídeo, etc.).

Los compuestos pueden formularse para una diversidad de vías de administración,

incluyendo sistémica y tópica o administración localizada. Generalmente, pueden encontrarse técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA. Para administración parenteral, se prefiere inyección, incluyendo intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para inyección, los compuestos pueden formularse en soluciones líquidas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen formas liofilizadas.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tamponadoras, agentes saporíferos, colorantes y edulcorantes, según sea adecuado. Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

Para administración por inhalación (por ejemplo, administración pulmonar), los compuestos pueden suministrarse de manera conveniente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol en envases a presión o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano,

diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la dosis unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los compuestos pueden formularse para su administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción larga pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. La fórmula de liberación controlada también incluye parches.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse para su suministro al sistema nervioso central (SNC) (revisado en Begley, Pharmacology & Therapeutics 104: 29-45 (2004)). Las estrategias convencionales para el suministro de fármacos al SNC incluyen: estrategias neuroquirúrgicas (por ejemplo, inyección intracerebral o infusión intracerebroventricular); manipulación molecular del agente (por ejemplo, producción de una proteína de fusión quimérica que comprende un péptido de transporte que tiene una afinidad por una molécula de la superficie de células endoteliales en combinación con un agente que es incapaz por sí

mismo de atravesar la BHE) en un intento de aprovechar una de las vías de transporte endógenas de la BHE; estrategias farmacológicas diseñadas para aumentar la solubilidad en lípidos de un agente (por ejemplo, conjugación de agentes hidrosolubles a vehículos lipídicos o de colesterol); y la alteración transitoria de la integridad de la BHE mediante disrupción hiperosmótica (a causa de la infusión de una solución de manitol en la arteria carótida o el uso de un agente biológicamente activo, tal como un péptido de angiotensina).

Los liposomas son sistemas de suministro de fármacos adicionales que son fácilmente inyectables. Por consiguiente, en el método de la invención, los compuestos activos también pueden administrarse en forma de un sistema de administración de liposomas. Los liposomas se conocen bien por los expertos en la materia. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los liposomas utilizables para el método de la invención abarcan todos los tipos de liposomas, incluyendo, pero sin limitación, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares.

Otra forma de producir una formulación, en particular, una solución, de un compuesto descrito en la presente memoria, es a través del uso de ciclodextrina. Por ciclodextrina se entiendeα-, β-, o γ-ciclodextrina. Las ciclodextrinas se describen con detalle en Pitha et al., Patente de Estados Unidos N.º 4.727.064. Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos de glucosa; estos compuestos forman complejos de inclusión con cualquier fármaco cuya molécula pueda caber dentro de las cavidades aceptoras lipófilas de la molécula de ciclodextrina.

Las formas de dosificación de rápida disgregación o disolución son útiles para una absorción rápida, en particular, absorción bucal y sublingual, de agentes farmacéuticamente activos. Las formas de dosificación de fusión rápida son beneficiosas para los pacientes, tales como los pacientes ancianos y pediátricos, que tienen dificultades para deglutir las formas de dosificación sólida típicas, tales como comprimidos y comprimidos encapsulados. Además, las formas de dosificación de fusión rápida evitan los inconvenientes asociados con, por ejemplo, las formas de dosificación masticables, en donde el tiempo que permanece un agente activo en la boca del paciente tiene un papel importante para determinar la cantidad de enmascaramiento del sabor y la medida en que el paciente puede oponerse a la sensación arenosa en la garganta del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas (incluyendo las preparaciones cosméticas)

pueden comprender de aproximadamente un 0,00001 a un 100 %, tal como de un 0,001 a un 10 % o de un 0,1 % a un 5 % en peso de uno o más compuestos descritos en la presente memoria. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende: (i) de 0,05 a 1000 mg de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y (ii) de 0,1 a 2 gramos de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, se incorpora un compuesto descrito en la presente memoria en una formulación tópica que contiene un transportador tópico que en general es adecuado para la administración tópica de fármacos y que comprende cualquier material similar conocido en la técnica. El transportador tópico puede seleccionarse para proporcionar la composición en la forma deseada, por ejemplo, en forma de una pomada, loción, crema, microemulsión, gel, aceite, solución, o similares, y puede estar formado por un material de origen natural o sintético. Es preferible que el transportador seleccionado no afecte de manera negativa al agente u otros componentes de la formulación tópica. Los ejemplos de transportadores tópicos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen agua, alcoholes y otros disolventes orgánicos no tóxicos, glicerina, aceite mineral, silicona, vaselina, lanolina, ácidos grasos, aceites vegetales, parabenos, ceras y similares.

Las formulaciones pueden ser incoloras, pomadas inodoras, lociones, cremas, microemulsiones y geles.

Los compuestos pueden incorporarse en pomadas, que en general son preparaciones semisólidas que están basadas típicamente en vaselina u otros derivados del petróleo. La base de pomada específica que se emplee, como apreciarán los expertos en la materia, es una que proporcione un suministro del fármaco óptimo, y, preferentemente, proporcionará también otras características deseadas, por ejemplo, emoliencia o similares. Al igual que otros transportadores o vehículos, la base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

Los compuestos pueden incorporarse en lociones, que en general son preparaciones para aplicar a la superficie cutánea sin fricción, y son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que están presentes partículas sólidas, incluyendo el agente activo, están presentes en una base de agua o alcohol. Las lociones son habitualmente suspensiones de sólidos y pueden comprender una emulsión oleosa líquida del tipo aceite en agua.

Los compuestos pueden incorporarse en cremas, que generalmente son emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, bien de aceite en agua o bien de agua en aceite. Las bases de crema son lavables en agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa está formada generalmente por vaselina y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera el volumen de la fase oleosa, y en general contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema, tal como se explica en Remington, anteriormente citado, es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

Los compuestos pueden incorporarse en microemulsiones, que generalmente son estables desde el punto de vista termodinámico, dispersiones isotrópicamente claras de dos líquidos inmiscibles, tales como aceite y agua, estabilizadas mediante una película interfacial de moléculas tensioactivas (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Nueva York: Marcel Dekker, 1992), volumen 9).

Los compuestos pueden incorporarse en formulaciones de gel, que generalmente son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones formadas por pequeñas partículas inorgánicas (sistemas en dos fases) o grandes moléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme a lo largo de un líquido transportador (geles de una sola fase). Aunque los geles emplean normalmente un líquido transportador acuoso, también pueden usarse alcoholes y aceites como líquido transportador.

También pueden incluirse otros principios activos en las formulaciones, por ejemplo, otros agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, antibióticos, vitaminas, antioxidantes y agentes de filtro solar hallados comúnmente en las formulaciones de protección solar incluyendo, pero sin limitación, antranilatos, benzofenonas (particularmente benzofenona-3), derivados de alcanfor, cinamatos (por ejemplo, metoxicinamato de octilo), dibenzoil metanos (por ejemplo, butil metoxidibenzoil metano), ácido p-aminobenzoico (PABA) y derivados de los mismos, y salicilatos (por ejemplo, salicilato de octilo).

En determinadas formulaciones tópicas, el principio activo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 0,25 % en peso a un 75 % en peso de la formulación, preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 0,25 % en peso al 30 % en peso de la formulación, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 0,5 % en peso al 15 % en peso de la formulación, y más preferentemente en el intervalo

de aproximadamente el 1,0 % en peso al 10 % en peso de la formulación.

Las afecciones del ojo pueden tratarse o prevenirse mediante, por ejemplo, inyección sistémica, tópica, intraocular de un compuesto, o mediante la inserción de un dispositivo de liberación sostenida que libera un compuesto. Puede suministrarse un compuesto en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, de tal forma que el compuesto se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneanas e internas del ojo, como por ejemplo la cámara anterior, la cámara posterior, el cuerpo vítreo, el humor acuoso, el humor vítreo, la córnea, el iris/cuerpo ciliar, el cristalino, la coroide/retina y la esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede, por ejemplo, ser una pomada, aceite vegetal o un material encapsulante. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden inyectarse directamente en el humor vítreo y acuoso. En una alternativa adicional, los compuestos pueden administrarse por vía sistémica, tal como mediante infusión o inyección intravenosa, para el tratamiento del ojo.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden almacenarse en un ambiente sin oxígeno. Por ejemplo, puede prepararse una composición en una cápsula hermética para administración oral, tal como Capsugel de Pfizer, Inc.

Pueden administrarse células, por ejemplo, tratadas *ex vivo* con un compuesto como se describe en la presente memoria, de acuerdo con métodos o usos para administrar un injerto a un sujeto, que pueden estar acompañados, por ejemplo, de la administración de un fármaco inmunosupresor, por ejemplo, ciclosporina A. Para principios generales en la formulación médica, se remite al lector a Cell Therapy: Stem Cell Transplantation, Gene Therapy, and Cellular Immunotherapy, por G. Morstyn y W. Sheridan eds, Cambridge University Press, 1996; y Hematopoietic Stem Cell Therapy, E. D. Ball, J. Lister y P. Law, Churchill Livingstone, 2000.

La toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación. La DL_{50} es la dosis letal para el 50 % de la población. La DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz para el 50 % de la población. La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos (DL_{50}/DE_{50}) es el índice terapéutico. Se prefieren compuestos que muestren elevados índices terapéuticos. Aunque pueden usarse compuestos que muestren efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado para diseñar un sistema de suministro que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado para

minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, de este modo, reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos a partir de los ensayos en cultivo celular y los estudios en animales pueden usarse para formular una serie de dosis para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos puede encontrarse dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma circulante que incluye la CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que proporciona una inhibición semimáxima de los síntomas) determinada en cultivo celular. Dicha información puede usarse para determinar con más precisión dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

KITS

También se proporcionan en la presente memoria kits, por ejemplo, kits para fines terapéuticos o kits para modular la longevidad de células o modular la apoptosis. Un kit puede comprender uno o más compuestos como se describe en el presente documento, por ejemplo, en dosis premedidas. Un kit puede comprender opcionalmente dispositivos para poner en contacto células con los compuestos e instrucciones para su uso. Los dispositivos incluyen jeringas, estents y otros dispositivos para introducir un compuesto en un sujeto (por ejemplo, el vaso sanguíneo de un sujeto) o aplicarlo a la piel de un sujeto.

En otra realización más, la invención proporciona una composición de materia que comprende un compuesto de la presente invención y otro agente terapéutico (los mismos usados en terapias de combinación y composiciones de combinación) en formas de dosificación separadas, pero asociadas entre sí. La expresión "asociadas entre sí" como se usa en la presente memoria significa que las formas de dosificación separadas se envasan juntas o se unen de otro modo entre sí de modo que es fácilmente evidente que se pretende que las formas de dosificación separadas se comercialicen y se administren como parte del mismo régimen. El compuesto y el otro agente se envasan preferentemente juntos en un envase de blíster u otro envase multicámara, o como recipientes conectados,

sellados por separado (tales como bolsillos de papel metálico o similares) que pueden separarse por el usuario (por ejemplo, cortando por líneas perforadas entre los dos recipientes).

En otra realización más, la invención proporciona un kit que comprende en vasos separados, a) un compuesto de la presente invención; y b) otro agente terapéutico tal como los descritos en otra parte en la memoria descriptiva.

La práctica de los presentes métodos emplearán, salvo que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que están dentro de la experiencia de la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2ª Ed., ed. por Sambrook, Fritsch y Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); DNA Cloning, Volúmenes I y II (D. N. Glover ed., 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed., 1984); Mullis et al. Patente de Estados Unidos N.º: 4.683.195; Nucleic Acid Hybridization (B. D Hames y S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation (B. D. Hames y S. J. Higgins eds. 1984); Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); el tratado, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller y M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, Vols. 154 y 155 (Wu et al. eds.), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer y Walker, eds., Academic Press, Londres, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volúmenes I-IV (D. M. Weir y C. C. Blackwell, eds., 1986); Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986).

Los ejemplos expuestos posteriormente son ilustrativos de la presente invención y no se pretende que limiten, de ninguna manera, el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención, si no para proporcionar una guía al técnico experto para preparar y usar los compuestos, composiciones, métodos y usos de la presente invención.

Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el técnico experto apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin

alejarse del espíritu y alcance de la invención.

Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente, se usan abreviaturas convencionales de una sola letra o de tres letras para designar restos de aminoácidos, que se asumen que están en la configuración L a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en ºC (grados Centígrados). Todas las reacciones se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique otra cosa, y todos los disolventes son de la máxima pureza disponible a menos que se indique lo contrario.

Instrumentación usada

CLEM con PDA:

Waters Allaince 2695-2996/Quattromicro

Agilent-1200/SQD

CL preparativa con detector UV (HPLC prep.):

Waters-2545/2998 PDA y 2487 UV

Shimadzu –LC-20AP/20AV-UV

Gilson-333,334/115-UV

HPLC quiral:

Waters Alliance-2695/2998 y 2996

Sistemas de purificación de SFC:

Thar - SFC-80

Waters SFC – 200

RMN (400 MHz):

Varian-400 MHz

La tabulación de RMN ^{1}H se generó con el software 2014 ACD labs.

Los espectros de RMN ^{1}H (en lo sucesivo en el presente documento también "RMN") se registraron en un espectrómetro Varian-400 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en

unidades de hercio (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete), a (ancho).

Métodos de CLEM usados

Condiciones de adq. del método: RND-ABC-6-MIN

Columna: XBridge BEH C18 (50 mm x 4,6 mm, 2,5 µm)

Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 5 mM en agua (PH-10 con amoniaco): ACN

Tiempo (min)/% de ACN: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6,0/5

Temp. de columna: 35 ºC, Caudal 1,3 ml/min

Parámetros de EM:

Intervalo de masas: 100-1000

Tiempo de exploración: 0,5 seg.

Tiempo de espera mínimo entre exploraciones: 0,1 seg.

Tiempo de ejecución: 6,0 min

Condiciones de adq. del método: RND-FA-4,5-MIN

Columna: Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, 1,7 um)

Fase móvil: A: 0,1 % de FA en agua; B: 0,1 % de FA en ACN

Tiempo (min)/% de B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3

Temp. de la Columna: 35 ºC, Caudal: 0,6 ml/min

Parámetros de EM:

Intervalo de masas: 100-1000

Tiempo de exploración: 0,5 seg.

Tiempo de espera mínimo entre exploraciones: 0,1 seg.

Tiempo de ejecución: 4,5 min

Condiciones de adq. del método: RND-FA-4,5-MIN

Columna: Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, 1,7 um)

Fase móvil: A: 0,1 % de FA en agua; B: 0,1 % de FA en ACN

Tiempo (min)/% de B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3

Temp. de la Columna: 35 ºC, Caudal: 0,6 ml/min

Parámetros de EM:

Intervalo de masas: 100-1000

Fragmentador: 100

Tamaño de etapa: 0,1

Tiempo de ejecución: 4,5 min

Condiciones de adq. del método: RND-ABC-6,5-MIN

Columna: XBridge BEH C18 (50 mm x 4,6 mm, 2,5 µm)

Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 5 mM en agua (PH-10 con amoniaco): ACN

Tiempo (min)/% de ACN: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 6,0/98, 6,1/5, 6,5/5

Temp. de columna: 35 ºC, Caudal 1,3 ml/min

Parámetros de EM:

Intervalo de masas: 100-1000

Fragmentador: 100

Tamaño de etapa: 0,1

Tiempo de ejecución: 6,5 min

Condiciones de adq. del método: RND-ABC-10-MIN

Columna: XBridge BEH C18 (50 mm x 4,6 mm, 2,5 µm)

Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 5 mM en agua (PH-10 con amoniaco): ACN

Tiempo (min)/% de ACN: 0/5, 0,5/5, 1,5/15, 7/98, 9,0/98, 9,5/5, 10/5

Temp. de columna: 35 ºC, Caudal 1,3 ml/min

Parámetros de EM:

Intervalo de masas: 100-1000

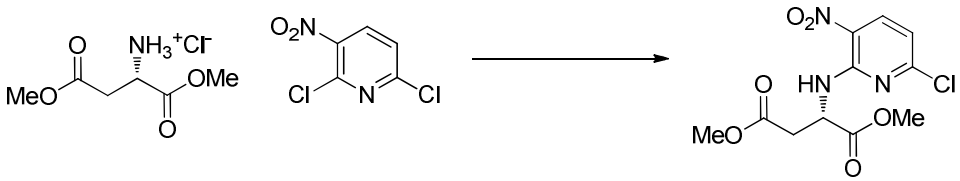
Fragmentador: 100

Tamaño de etapa: 0,1

Tiempo de ejecución: 10,0 min

INTERMEDIOS

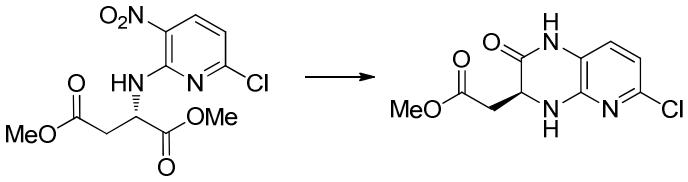
Síntesis de 2-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)succinato de (S)-dimetilo



En un matraz de 2 l equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador

mecánico se añadió 2,6-dicloro-3-nitropiridina (100 g, 0,52 mol), hidrocloruro del éster dimetílico del (S)-ácido aspártico (205 g, 1,04 mol), $NaHCO_3$ (174 g, 2,07 mol) y tetrahidrofurano (1 l). La reacción se agitó a 40 ºC durante 16 h y se supervisó para la desaparición de 2,6-dicloropiridina por HPLC. Después de haberse completado la reacción, los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo (3 x 300 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron a sequedad y el residuo se recogió en 1 l de acetato de etilo. La solución se agitó con carbón (200 g) a temperatura ambiente durante 2 h y el carbón se retiró por filtración y se lavó con más cantidad de acetato de etilo (3 x 200 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío para obtener 2-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)succinato de (S)-dimetilo en bruto (180 g, >100 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (*m/z*): 318,0 [M+H]+; HRMS (*m/z*): [M+H]+ calc. para $C_{11}H_{13}N_3O_6Cl$, 318,0493; encontrado, 318,0492; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H, -NH), 8,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,23 (m, J = 5,7, 7,9 Hz, 1H, -CHNH), 3,67 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,06 (m, J = 5,8 Hz, 2H, -$CHCH_2$); RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, DMSO-*d*6): δ 170,93 (C), 170,65 (C), 154,65 (C), 150,59 (C), 138,82 (CH), 127,28 (C), 112,81 (CH), 52,23 (CH_3), 51,74 (CH_3), 50,20 (CH), 35,31 (CH_2).

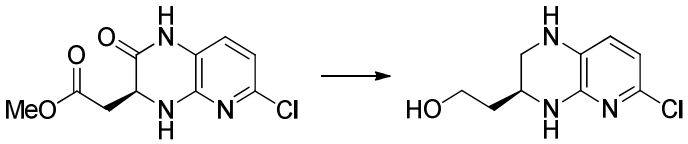
Síntesis de 2-(6-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)acetato de (S)-metilo



En un matraz de tres bocas y 5 l equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador mecánico se cargó 2-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)succinato de (S)-dimetilo en bruto (180 g, 0,52 mol), polvo de hierro (146 g, 2,59 mol), 2-propanol (2 l) y agua (700 ml). La mezcla se agitó a 22 ºC y después se añadió ácido acético (15,5 g, 0,259 mmol) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura interna por debajo de 70 ºC. La reacción se agitó a 70 ºC durante 30 min, la HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió a 40 ºC, después se añadió Cs_2CO_3 (165 g, 1,55 mol) y la mezcla se agitó a durante 1 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con tetrahidrofurano (3

x 500 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío y después el residuo se agitó en etanol (1 l) durante 12 h. El sólido se filtró y se lavó con etanol frío, y se secó al vacío para obtener 2-(6-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)acetato de (S)-metilo en forma de un sólido de color blanquecino (91 g, 68 %). LRMS (*m/z*): 256,0 [M+H]+; HRMS (*m/z*): [M+H]+ calc. para $C_{10}H_{11}N_3O_3Cl$, 256,0489; encontrado, 256,0487; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 10,55 (s a, 1H, -NHCO), 7,35 (s a, 1H, -NHCH), 6,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,43 (m, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H, -NHCH), 3,57 (s, 3H, -CO_2Me), 2,79 (m, J = 5,1, 16,4 Hz, 2H, -$CHCH_2$); RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, DMSO-*d*6): δ 170,32 (C), 164,96 (C), 146,13 (C), 140,32 (C), 122,41 (CH), 119,47 (C), 111,31 (CH), 51,81 (CH), 51,39 (CH_3), 37,01 (CH_2).

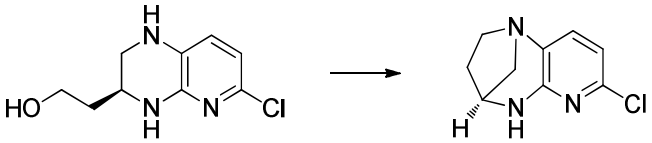
Síntesis de (S)-2-(6-Cloro-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)etanol



Un matraz de 3 bocas y 5 l equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó con $LiAlH_4$ (60 g, 1,58 mol). El matraz se enfrió con un baño de hielo y se añadió tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla agitada se enfrió a 0 ºC, después se añadió una solución de 2-(6-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)acetato de (S)-metilo (81 g, 0,32 mol) en tetrahidrofurano (2 l), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 ºC. Después de completarse la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 16 h, mientras se supervisaba la aparición del producto por HPLC. La reducción del éster sucedió rápidamente, mientras que la reducción de lactama requirió más tiempo para una reducción completa. La reacción se enfrió a 5 ºC y después se añadió agua (60 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 ºC. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 15 min, después se añadió NaOH(ac.) al 15 % (p/p) (60 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 ºC. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 15 min, después se añadió agua (180 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con tetrahidrofurano (3 x 150 ml). El filtrado y los lavados se concentraron al vacío, después el residuo sólido se secó al vacío para obtener (S)-2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)etanol en forma de

un sólido de color pardo (55 g, 81 %). LRMS (*m/z*): 214,1 [M+H]+; HRMS (*m/z*): [M+H]+ calc. para $C_9H_{13}N_3OCl$, 214,0747; encontrado, 214,0743; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 6,60 (s a, 1H, -NHCH$(CH_2)_2$OH), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,69 (m, 1H, -NHCH$_2$), 4,57 (t, J = 5,0 Hz, 1H, -OH), 3,56 (m, J = 5,8 Hz, 2H, -CH_2OH), 3,47 (m, 1H, -NHCH$(CH_2)_2$OH), 3,22 (m, J = 2,7, 11,1 Hz, 1H, -NHCHH'), 2,84 (m, J = 1,6, 6,7, 11,1 Hz, 1H, -NHCHH'), 1,65 (m, J = 6,7 Hz, 1H, -CHH'CH_2OH), 1,54 (m, J = 6,3 Hz, 1H, -CHH'CH_2OH); RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, DMSO-*d*6): δ 146,75 (C), 134,44 (C), 128,20 (C), 118,97 (CH), 110,59 (CH), 57,97 (CH_2), 47,47 (CH), 43,99 (CH_2), 36,60 (CH_2).

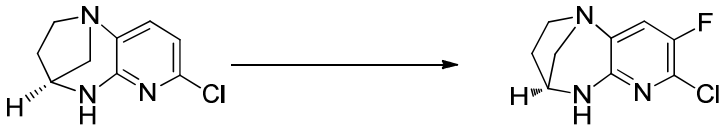
Síntesis de (4S)-7-Cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina



A una solución de (S)-2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)etanol (**5**; 50 g, 0,234 mol) en CH_2Cl_2 (500 ml) se añadió trietilamina (95 g, 0,936 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que fue homogénea y después se enfrió a 0 ºC. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota $POCl_3$ (54 g, 0,351 mol) mientras se mantenía la temperatura entre 0 - 5 ºC. La refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, mientras se supervisaba la desaparición del alcohol de partida por HPLC. Después de haberse completado la reacción, se añadió $NaHCO_3$(ac.) 1,2 M (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas de CH_2Cl_2 combinadas se extrajeron con HCl (ac.) 1 M (4 x 300 ml) y las capas de HCl combinadas se ajustaron a pH 8 con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 300 ml) y este conjunto de capas de CH_2Cl_2 se secó (Na_2SO_4), se filtró y se trató con carbón (50 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró y el carbón se lavó con CH_2Cl_2 (200 ml). El filtrado combinado y la solución de lavado se concentraron a sequedad, y el residuo sólido se secó al vacío para obtener (4S)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (30 g, 66 %). LRMS (*m/z*): 196,1 [M+H]+; HRMS (*m/z*): [M+H]+ calc. para $C_9H_{11}N_3Cl$, 196,0642; encontrado, 196,0637; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,47 (d a, J = 4,5 Hz, 1H, -NH), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,89 (m,

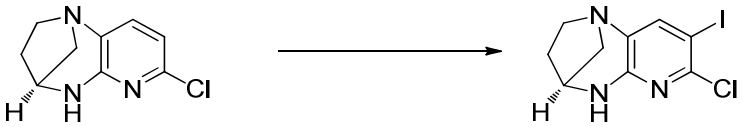
J = 5,0 Hz, 1H, CHNH), 2,95-3,13 (m, 2H, -NCH_2CH_2CHNH), 2,77 (m, 2H, -NCHH'CHNH), 1,98 (m, J = 5,0 Hz, 1H, -NHCHCHH'CH_2N), 1,86 (m, J = 6,9 Hz, 1H, -NHCHCHH'CH_2N); RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, DMSO-*d*6): δ 153,45 (C), 144,50 (C), 134,32 (CH), 133,19 (C), 109,73 (CH), 59,88 (CH_2), 53,07 (CH_2), 50,08 (CH), 38,38 (CH_2).

Síntesis de (4S)-7-cloro-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4] diazepina:



Se añadió bis(tetrafluoroborato) de *N*-fluoro-*N'*-clorometiltrietilendiamina (15,20 g, 42,9 mmol) a una solución de (4*S*)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (7 g, 35,8 mmol) en ácido tríflico (70 ml) a temperatura ambiente y se calentó a 70 ºC durante 36 h. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener el residuo en bruto. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: MeOH al 1 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-7-cloro-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (200 mg, 0,805 mmol, rendimiento: 2,25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (TLC: Eluyente: metanol al 5 % en DCM, F_r: 0,4), CLEM (*m/z*) 214,1 $[M+H]^+$.

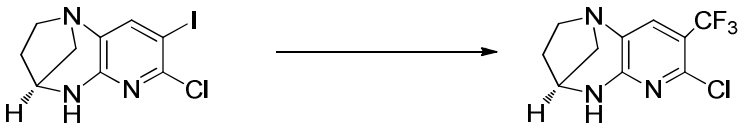
4*S*)-7-cloro-8-yodo-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*][1, 4]diazepina



A una solución en agitación de (4*S*)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b]*[1,4]diazepina (10 g, 51,1 mmol) en cloroformo (170 ml) se añadió NIS (14,95 g, 66,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre

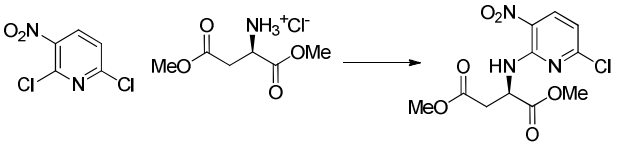
Na_2SO_4, anhidro, se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) para proporcionar (4*S*)-7-cloro-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (7,4 g, 20,53 mmol, rendimiento del 40,2 %) en forma de un sólido de color amarillo (Sistema de TLC: EtOAc puro, **(**F_r: 0,4). CLEM (*m/z*) 321,96, $[M+H]^+$.

Síntesis de (4*S*)-7-cloro-8-(trifluorometil)-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1, 4-metanopirido[2, 3-*b*][1, 4]diazepina



A una solución en agitación de cloruro de cobre (I) (1,355 g, 13,68 mmol), terc-butóxido potásico (1,535 g, 13,68 mmol) en DMPU (34 ml) se añadieron trifluorometiltrimetilsilano (1,983 ml, 13,68 mmol), 1,10-fenantrolina (2,466 g, 13,68 mmol) y (4*S*)-7-cloro-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (2,2 g, 6,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h y la mezcla de reacción se vertió en agua fría (210 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de sílice: malla 100-200, eluyente: CH_2Cl_2 al 3 % en EtOAc) para proporcionar (4*S*)-7-cloro-8-(trifluorometil)-2, 3, 4, 5-tetrahidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*][1, 4]diazepina (650 mg, 2,465 mmol, rendimiento: 36,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino (Sistema de TLC: EtOAc puro, F_r: 0,5). CLEM (*m/z*): 264,14 $[M+H]^+$, Tr = 1,78 min.

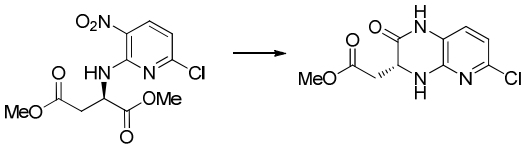
Síntesis de 2-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)succinato de (R)-dimetilo



A una suspensión de hidrocloruro de 2-aminosuccinato de (R)-dimetilo (25 g, 127 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (130 ml) se añadió bicarbonato sódico (21,25 g, 253 mmol) y 2,6-dicloro-3-nitropiridina (12,21 g, 63,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc (3 X 25 ml), el filtrado se concentró para dar el producto en bruto que después se

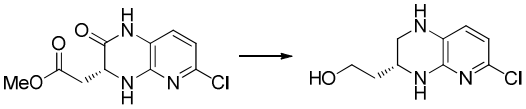
añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con (9:1) de Hex/EtOAc. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto deseado (16 g, 49,4 mmol, 39,0 %), CLEM (*m/z)* 318,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(6-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)acetato de (R)-metilo



A una solución de 2-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)succinato de (R)-dimetilo (16 g, 50,4 mmol) en isopropanol (200 ml) y agua (60 ml) se añadió hierro (14,06 g, 252 mmol) calentado a 40 ºC. A la mezcla de reacción anterior se añadió ácido acético (1,442 ml, 25,2 mmol) y se calentó a 70 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (3 x 20 ml), el filtrado se concentró y se secó. El material de reacción en bruto se recristalizó en etanol para dar el producto deseado (11,5 g, 43,4 mmol, 86 %), CLEM (*m/z)* 256,1 $[M+H]^+$.

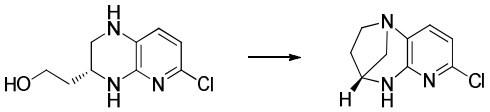
Síntesis de (R)-2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)etanol



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (8,54 g, 225 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (12 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-(6-cloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)acetato de (R)-metilo (11,5 g, 45,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se inactivó con agua (8 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 ºC. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 15 min. Después, se añadieron 10 ml de NaOH(ac.) al 15 % (p/p), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 ºC, Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 15 min. Para completar el tratamiento, se añadieron 12 ml de agua y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con THF (3 x 20 ml). El filtrado y los lavados se concentraron al vacío. El producto en bruto se añadió a

una columna de gel de sílice y se eluyó con (3:7) de Hex/EtOAc. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto deseado (6 g, 27,0 mmol, 60,1 %), CLEM (*m/z*) 214,1 $[M+H]^+$.

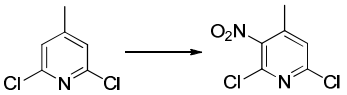
Síntesis de (4R)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina



A una solución de (R)-2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)etanol (7 g, 32,8 mmol) en diclorometano (DCM) (70 ml) se añadió trietilamina (18,27 ml, 131 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que fue homogénea, Después, se enfrió a 0 ºC. A continuación, se añadió gota a gota $POCl_3$ (4,58 ml, 49,1 mmol) manteniendo la temperatura entre 0 ºC y 5 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. Después de completarse la reacción, se añadieron 100 ml de $NaHCO_3$(ac.) 1,2 M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo sólido se secó al vacío. El producto en bruto, 8 g, se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 70 %/éter de pet. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto deseado (5,2 g, 26,5 mmol, rendimiento del 81 %), CLEM (*m/z)* 195,9 $[M+H]^+$.

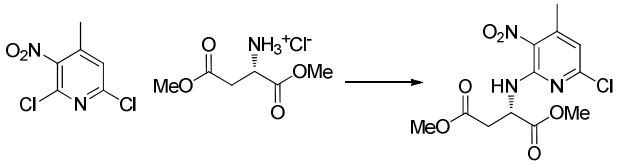
<u>Síntesis de núcleo de piridina bicíclica 4 sustituida</u>

Síntesis de 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina



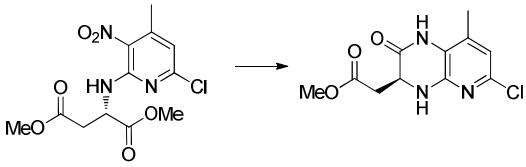
Se añadió ácido nítrico (1,5 ml, 33,6 mmol) a una solución de ácido sulfúrico (2,5 ml, 46,9 mmol) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. Después, se añadió 2,6-dicloro-4-metilpiridina (0,500 g, 3,09 mmol) a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h. La reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con hielo picado y se neutralizó con una solución de NH_4OH y se filtró el sólido y se secó al vacío al vacío para dar el producto deseado (0,300 g, 1,443 mmol, rendimiento del 46,8 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*) 206,8 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-((6-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-il)amino)succinato de (S)-dimetilo



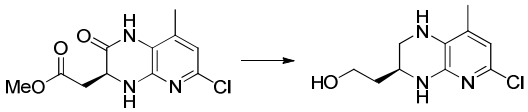
Una suspensión de 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina (300 mg, 1,449 mmol) y bicarbonato sódico (243 mg, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml)) se añadió hidrocloruro de 2-aminosuccinato de (S)-dimetilo (430 mg, 2,174 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 24 h. La reacción se controló por TLC. La masa de reacción se filtró y se lavó con EtOAc (2 x 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de alúmina neutra y se eluyó con Hex/EtOAc (9:1). Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (250 mg, 0,742 mmol, rendimiento del 51,2 %) en forma de un líquido gomoso de color amarillo, CLEM (*m/z*) 339,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de 2-(6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)acetato de (S)-metilo



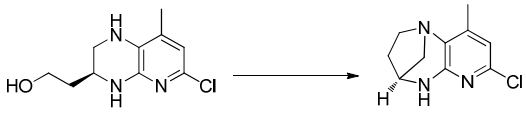
A una suspensión de 2-((6-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-il)amino)succinato de (S)-dimetilo (6,0 g, 18,09 mmol) y hierro (5,05 g, 90 mmol) en isopropanol (80 ml) y agua (20 ml) agitada a 40 ºC se añadió ácido acético (1,553 ml, 27,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1 h. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera y se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el producto deseado (4,0 g, 14,32 mmol, rendimiento del 79 %), CLEM (*m/z*) 269,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-2-(6-cloro-8-metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)etanol



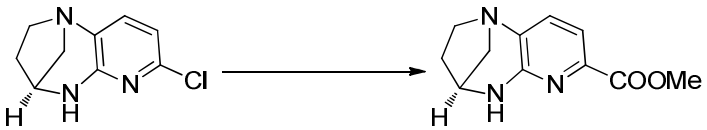
A una solución de cloruro de aluminio (0,173 g, 1,298 mmol), en tetrahidrofurano (THF) (2,5 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución 2 M de hidruro de litio y aluminio (2,220 ml, 4,44 mmol) en THF a una velocidad tal para controlar el desprendimiento de gas. Esto dio una solución de alano (AlH3) en THF. En un matraz separado, una solución de 2-(6-cloro-8-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)acetato de (S)-metilo (0,250 g, 0,927 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) se preparó en una atmósfera de nitrógeno, a esta se añadió la solución de alano, gota a gota a -78 ºC durante 15 minutos. Cuando se completó la adición, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10 % de NaOH a 0 ºC y se agitó 1 h y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera y se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (150 mg, 0,407 mmol, rendimiento del 43,9 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*) 228,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-7-cloro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina



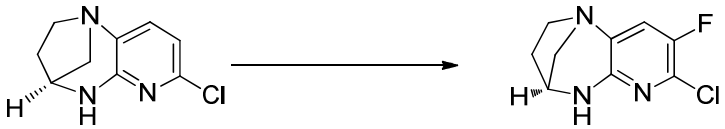
A (S)-2-(6-cloro-8-metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-3-il)etanol (1,8 g, 7,91 mmol), se añadió HBr (4 ml, 35,4 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 18 h. La reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera y se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se añadió a alúmina neutra y se eluyó con EtOAc al 20 %/Hexano. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar el producto deseado (0,900 g, 4,27 mmol, rendimiento del 54,0 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*) 210,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



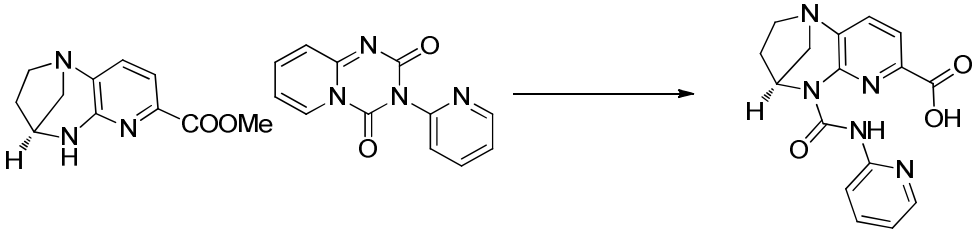
A una solución desgasificada de (4*S*)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (5 g, 25,55 mmol) en MeOH anhidro (250 ml) se añadieron TEA (17,77 ml, 127,77 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (934 mg, 1,2755 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 20 h en una atmósfera de monóxido de carbono de 2,07 MPa (300 psi). La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, se eluyó con Metanol al 2 % en DCM) para proporcionar 7-carboxilato de (4*S*)-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (3 g, 13,68 mmol, rendimiento del 53,5 %) en forma de un sólido de color pardo pálido (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM, valor de F_r: 0,2), CLEM (*m/z*) 220,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-7-cloro-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4] diazepina:



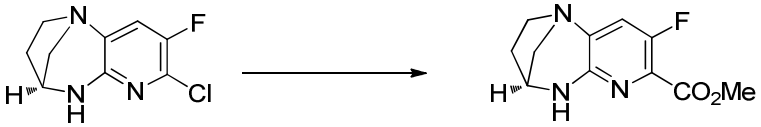
Se añadió bis(tetrafluoroborato) de *N*-fluoro-*N*′-clorometiltrietilendiamina (15,20 g, 42,9 mmol) a una solución desgasificada de (4*S*)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (7 g, 35,8 mmol) en ácido tríflico (70 ml) a temperatura ambiente y se calentó a 70 ºC durante 36 h. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener el residuo en bruto. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: MeOH al 1 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-7-cloro-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (200 mg, 0,805 mmol, rendimiento: 2,25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (TLC: Eluyente: metanol al 5 % en DCM, F_r: 0,4), CLEM (*m/z*) 214,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución en agitación de 7-carboxilato de (4*S*)-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (3 g, 13,64 mmol) en THF (60 ml) se añadió NaH (2,73 g, 68,41 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Después de 30 min, se añadió 3-(piridin-2-il)-2*H*-pirido[1,2-*a*][1,3,5]triazin-2,4(3*H*)-diona (4,91 g, 20,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se inactivó con 50 ml de agua helada y se extrajo con 2 x 25 ml de acetato de etilo (para retirar impurezas no polares). La solución acuosa se neutralizó con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con 3 x 50 ml de metanol al 5 % en DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,2 g, 0,254 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color pardo pálido (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,1), CLEM (*m/z*) 326,3 $(M+H)^+$.

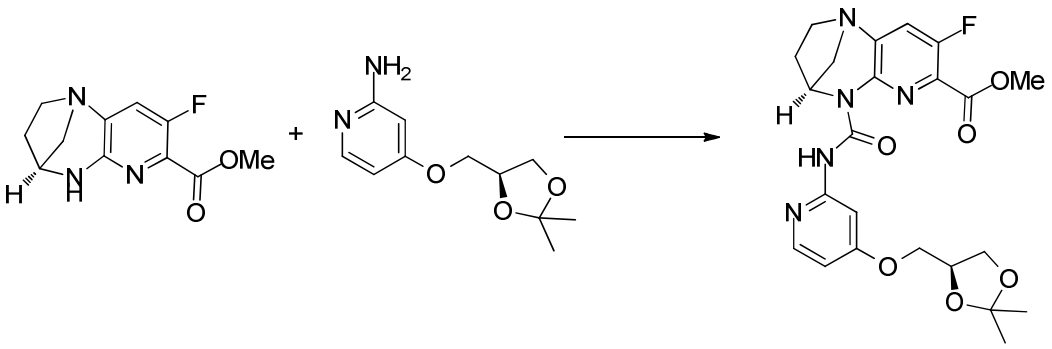
Síntesis de 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de (4S)-7-cloro-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina (650 mg, 3,04 mmol) en Metanol (30 ml), se desgasificó con gas de CO durante 10 min, después se añadieron TEA (2,120 ml, 15,21 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (111 mg, 0,152 mmol) y se cargaron con 2,07 MPa (300 psi) de gas de CO. La mezcla de reacción se agitó a 140 ºC durante 48 h en una bomba de acero. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de múltiples puntos polares polar y el MP se consumió. La masa de reacción se concentró y se diluyó con 50 ml de agua y 80 ml

de DCM, se pasó a través de un lecho Hi-flow, se separó la capa orgánica, se extrajo con DCM (2X 50 ml), se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, EtOAc al 60 % en éter de pet.). La columna se eluyó con un gradiente de EtOAc en Hexano. El compuesto deseado se eluyó con EtOAc al 60 % en hexano. Las fracciones que contenían compuesto puro se concentraron a presión reducida para proporcionar el 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (400 mg, 1,358 mmol, rendimiento del 44,6 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 238,12 $[M+H]^+$.

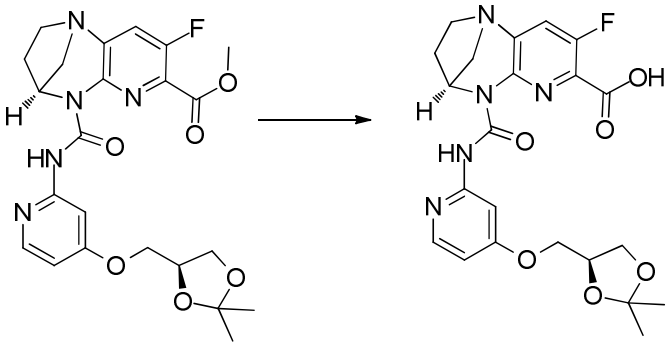
Síntesis de 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (340 mg, 1,433 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml), se añadieron trifosgeno (340 mg, 1,147 mmol) y trietilamina (1,199 ml, 8,60 mmol) y se agitaron durante 60 min. Después de 60 min, se añadió (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (643 mg, 2,87 mmol) y la reacción se mantuvo a 90 ºC durante 16 h en una condición de atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml), acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida para obtener el sólido de color pardo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, EtOAc

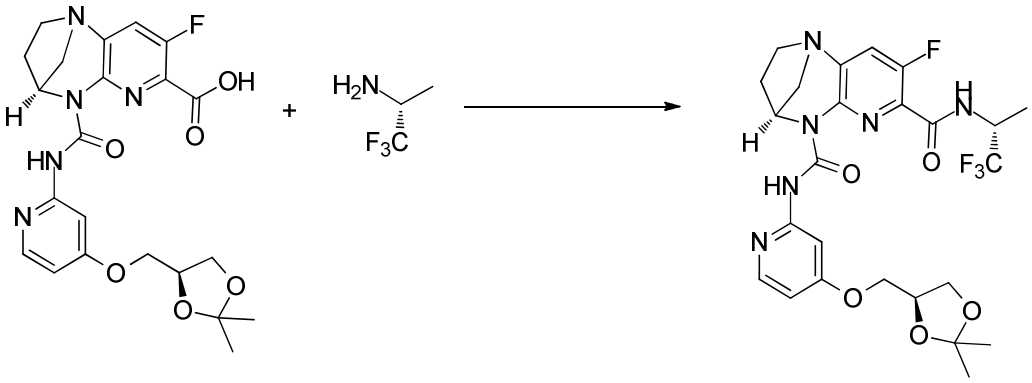
al 60 % en éter de pet.). La columna se eluyó con un gradiente de EtOAc en Hexano. El compuesto deseado se eluyó con EtOAc al 60 % en hexano. Las fracciones que contenían compuesto puro se concentraron a presión reducida para proporcionar el 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (550 mg, 0,607 mmol, rendimiento del 42,4 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 488,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



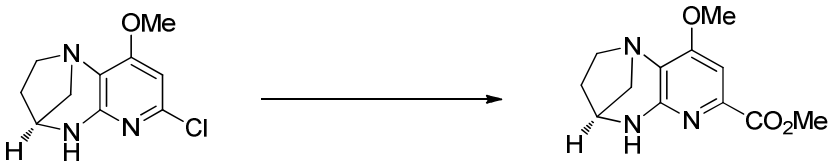
A una solución agitada de 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (500 mg, 1,026 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y agua (6 ml), se añadió hidróxido de litio (73,7 mg, 3,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. El progreso de la reacción se controló por TLC; La TLC indicó la formación de un punto polar y el consumo total de material de partida. El THF se evaporó completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (30 ml x 2). El pH de la capa acuosa se ajustó a ácido usando ácido cítrico, no se precipitó sólido. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto puro deseado, ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (210 mg, 0,382 mmol, rendimiento del 37,2 %) en forma de un sólido de color pardo claro, CLEM (*m/z*): 473,90 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-8-fluoro-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Procedimiento: A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (190 mg, 0,401 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió DIPEA (0,210 ml, 1,204 mmol), seguido de HATU (305 mg, 0,803 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min a TA, se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (54,5 mg, 0,482 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto no polar y se consumió el MP. Se añadió agua fría (30 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, se precipitó un sólido, el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (20 ml), éter de pet. (10 ml) y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-8-fluoro-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (130 mg, 0,223 mmol, rendimiento del 55,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 569,26 $(M+H)^+$.

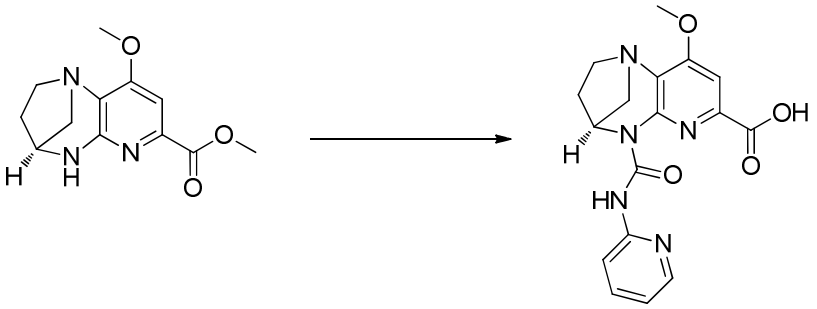
Síntesis de 9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de (4S)-7-cloro-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina (1,8 g, 7,98 mmol) en Metanol (40 ml) se desgasificó con gas de argón durante 30 min, después se añadieron DIPEA (6,97 ml, 39,9 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,584 g, 0,798 mmol) y se cargaron con 2,07 MPa (300 psi) de gas de CO. La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 24 h una bomba de acero.

La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice 100-200 y se eluyó con MeOH al 2 % en DCM para proporcionar el compuesto puro, 9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,0 g, 3,11 mmol, rendimiento del 39,0 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 250,17 $[M+H]^+$.

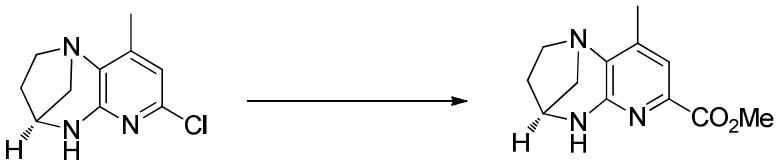
Síntesis de ácido (4S)-9-metoxi-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una suspensión de NaH (0,481 g, 20,06 mmol), en THF (15 ml) agitado en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió 9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,00 g, 4,01 mmol) en THF (15 ml), la mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 30 min. Después, se añadió 3-(piridin-2-il)-2H-pirido[1,2-a][1,3,5]triazin-2,4(3H)-diona (1,446 g, 6,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 5 h. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC, se vertió en H_2O enfriada con hielo (10 ml), se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. La masa en bruto se extrajo con MeOH al 10 %en DCM (2 x 50 ml),

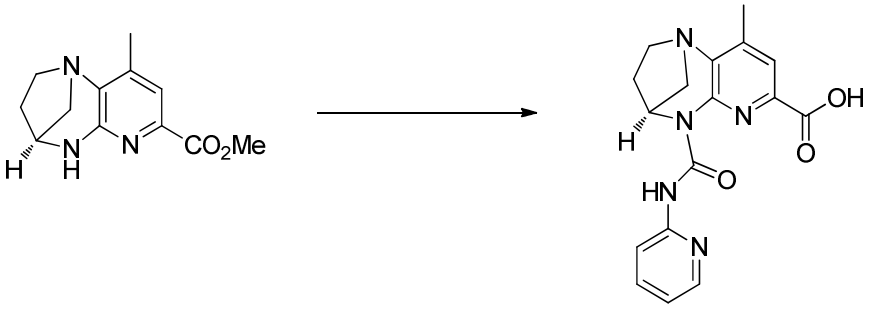
se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró con éter para obtener ácido (4S)-9-metoxi-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,0 g, 2,363 mmol, rendimiento del 58,9 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 356,18 $[M+H]^+$.

Síntesis de 9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de (4S)-7-cloro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina (4 g, 19,08 mmol) en Metanol (50 ml) se desgasificó durante 30 min con gas de argón, después se añadieron TEA (13,29 ml, 95 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,698 g, 0,954 mmol) y se cargaron con 2,07 MPa (300 psi) de gas de CO. La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 16 h una bomba de acero. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de alúmina neutra y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar 9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,5 g, 9,78 mmol, rendimiento del 51,3 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 234,15 $[M+H]^+$.

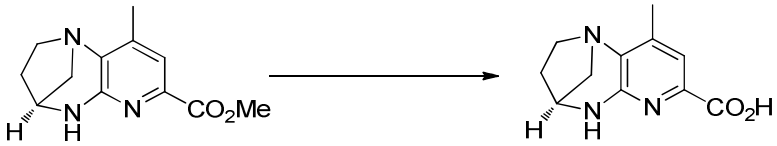
Síntesis de ácido (4S)-9-metil-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-

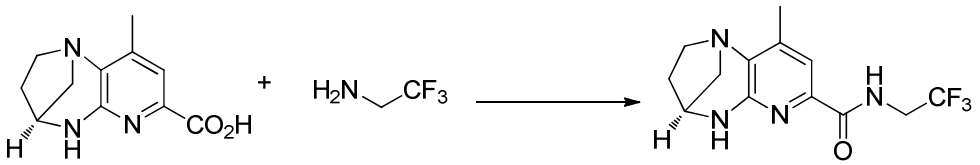
carboxilato de (4S)-metilo (2,5 g, 10,72 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (100 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió NaH (2,143 g, 53,6 mmol) y se agitó durante 30 min, después se añadió 3-(piridin-2-il)-2H-pirido[1,2-a][1,3,5]triazin-2,4(3H)-diona (3,86 g, 16,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se agitó durante 1 h, después se lavó con 2 x 100 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con 2 x 150 ml de metanol al 10 % en DCM, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto, la capa acuosa restante se concentró para proporcionar un residuo, que se trituró con 2 x 100 ml de metanol al 10 % y DCM y se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto, que se mezcló con el compuesto extraído anteriormente y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto puro, ácido (4S)-9-metil-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,4 g, 3,54 mmol, rendimiento del 33,1 %), CLEM (*m/z*): 340,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



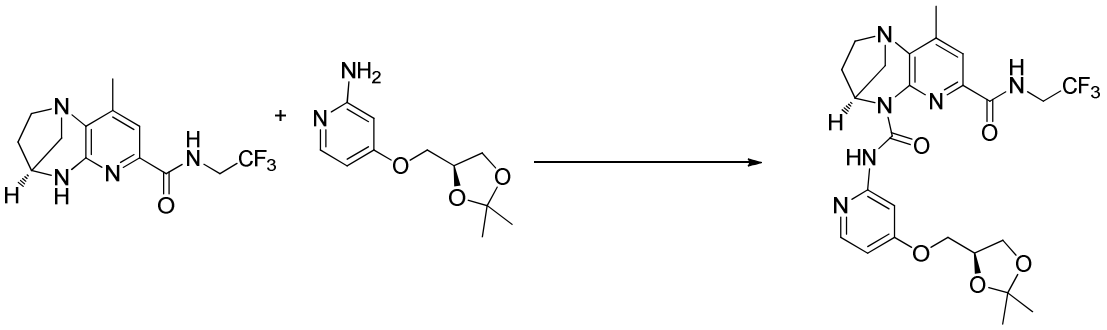
Se añadió LiOH (1,232 g, 51,4 mmol) a una solución de 9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (8 g, 34,3 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (50 ml) y agua (50 ml) a 25 ºC, se agitó durante 4 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se evaporó para obtener un material en bruto, que se lavó con pentano, después se secó para proporcionar ácido (4S)-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (6,8 g, 30,8 mmol, rendimiento 90 %), en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 220,08 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-9-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido-[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida



A una solución de ácido (4S)-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 4,56 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió HATU (2,60 g, 6,84 mmol) y DIPEA (2,390 ml, 13,68 mmol), A esto se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (0,927 g, 6,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 27 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 250 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con 150 ml de una solución de salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se añadió a una columna de alúmina neutra y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar (4S)-9-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (1,1 g, 3,63 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 301,29 $[M+H]^+$.

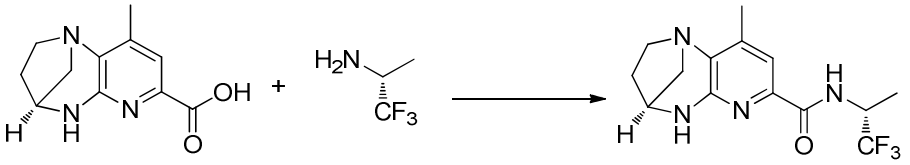
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de(4S)-9-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,665 mmol) en THF (50 ml) y trifosgeno (296 mg, 0,999 mmol) a 0 ºC, Después se añadió TEA (1,160 ml, 8,33 mmol) y se agitó a TA durante 1 h y se añadió posteriormente (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (560 mg, 2,498 mmol) a 75 ºC durante 16 h. La reacción se

controló por TLC y CLEM, La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un material en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de alúmina neutra y se eluyó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,436 mmol, rendimiento del 26,2 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*): 551,31 $[M+H]^+$.

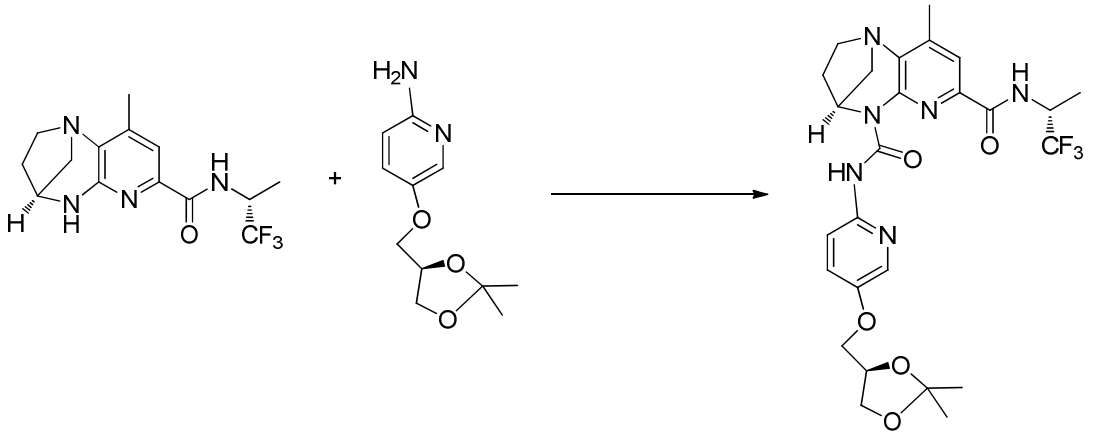
Síntesis de (4S)-9-metil-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida



A una solución de ácido(4S)-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (5 g, 22,81 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (500 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió DIPEA (11,95 ml, 68,4 mmol) y HATU (13,01 g, 34,2 mmol), A esto se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina, hidrocloruro (5,12 g, 34,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 27 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 500 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con 500 ml de una solución de salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se añadió a una columna de alúmina neutra y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar (4S)-9-metil-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (6,5 g, 19,01 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 315,10 $[M+H]^+$.

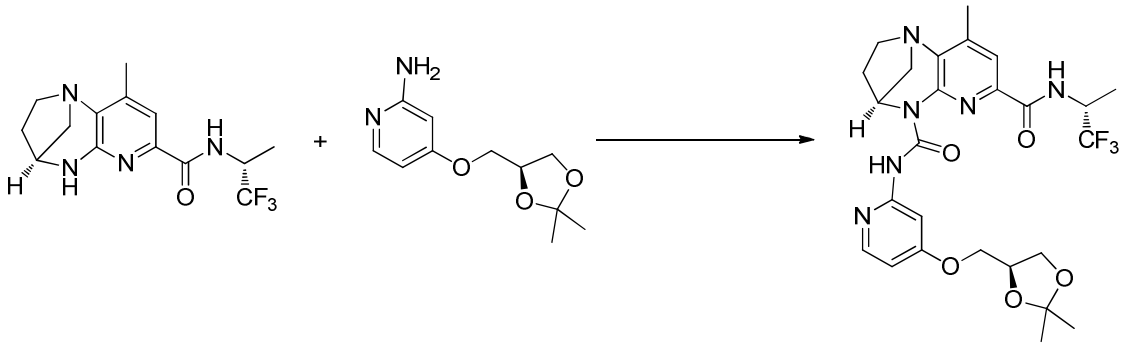
Síntesis de (4S)-N5-(5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-

5,7(2H)-dicarboxamida



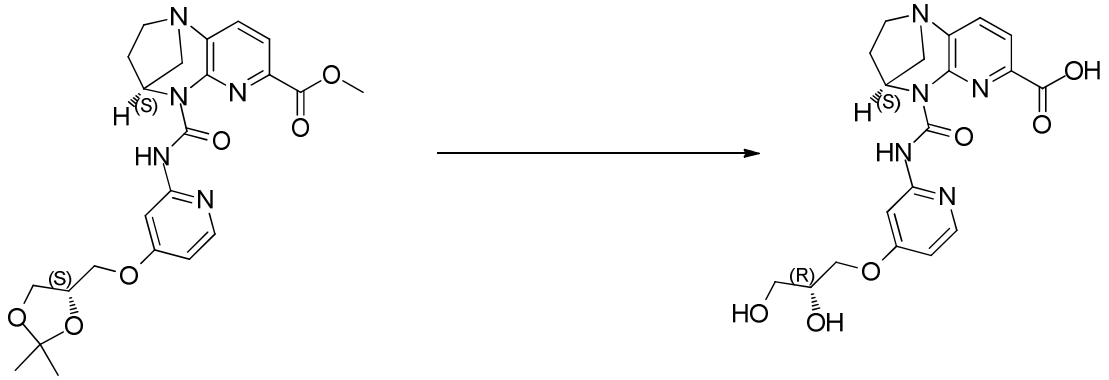
A una solución de (4S)-9-metil-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 1,909 mmol) en THF (50 ml) y trifosgeno (340 mg, 1,145 mmol) a 0 ºC. Después se añadió DIPEA (1,000 ml, 5,73 mmol) y se agitó a TA durante 1 h y posteriormente se añadió (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (642 mg, 2,86 mmol) a 75 ºC durante 16 h. La reacción se controló por TLC y CLEM, La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un material en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de alúmina neutra y se eluyó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar (4S)-N5-(5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (550 mg, 0,969 mmol, rendimiento del 50,8 %) en forma de un sólido de color blanco, Sistema de TLC;- EtOAc al 80 % en éter de petróleo, CLEM (*m/z*): 565,24 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de (4S)-9-metil-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 1,909 mmol) en THF (50 ml) y trifosgeno (340 mg, 1,145 mmol) a 0 ºC. Después se añadió DIPEA (1,000 ml, 5,73 mmol) y se agitó a TA durante 1 h y posteriormente se añadió (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (642 mg, 2,86 mmol) a 75 ºC durante 16 h. La reacción se controló por TLC y CLEM. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un material en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de alúmina neutra y se eluyó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (280 mg, 0,490 mmol, rendimiento del 25,7 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*): 565,55 $[M+H]^+$.

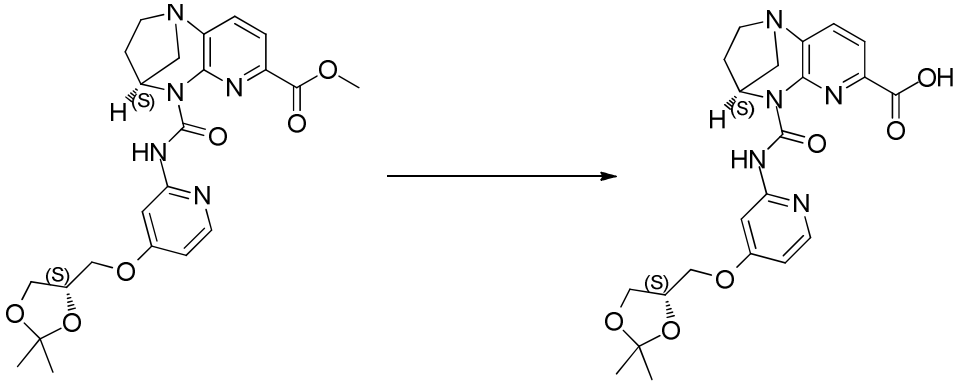
Síntesis de ácido (4S)-5-((4-((R)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo

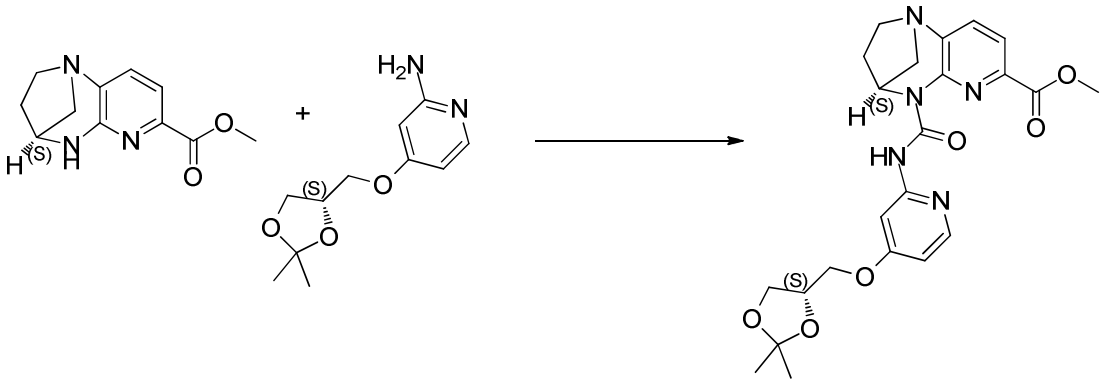
(2,0 g, 4,26 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (35 ml) y agua (35,0 ml) se añadió LiOH (0,153 g, 6,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar una sal de Li del producto. Después, la sal se diluyó con agua (100 ml), se lavó concienzudamente con acetato de etilo (2 x 100 ml), después la capa acuosa se acidificó con HCl ac. para proporcionar ácido (4S)-5-((4-((R)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,5 g, 3,60 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 416,07 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



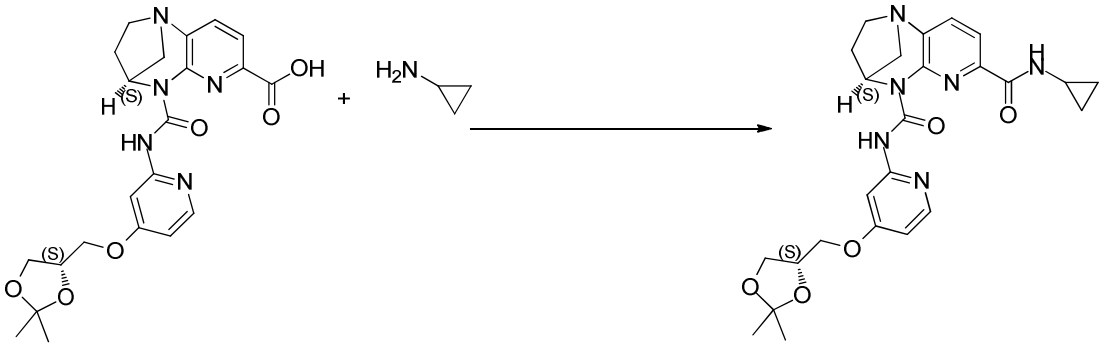
Se recogieron 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 2,130 mmol), LiOH (0,204 g, 8,52 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml), metanol (10,00 ml) y agua (3 ml) a 0 ºC, la solución de color pardo resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El progreso de reacción se controló por TLC, MeOH al 10 % en DCM, la TLC indicó la formación de múltiples puntos después de 24 h. La masa de reacción se concentró a la mitad del volumen y después se neutralizó con ácido cítrico, a 0 ºC, durante el proceso, un sólido de color pardo se precipitó y se filtró, se secó al vacío para proporcionar ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 1,936 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 456,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



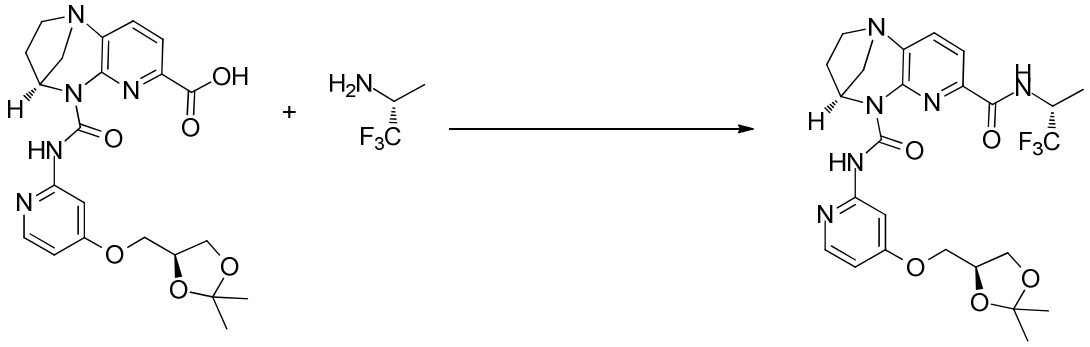
Se recogieron 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (0,8 g, 3,65 mmol), TEA (2,54 ml, 18,24 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a 0 ºC, la solución de color amarillo resultante se agitó durante 10 min. Después se añadió trifosgeno (1,083 g, 3,65 mmol) en una porción a 0 ºC. La suspensión de color amarillo resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La solución en THF (4 ml) de (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (0,818 g, 3,65 mmol) se añadió a la suspensión de color amarillo anterior a 0 ºC durante un periodo de 5 min. La suspensión de color amarillo resultante se calentó a 70 ºC durante 24 h. El progreso de reacción se controló por TLC, MeOH al 10 % en DCM, la TLC indicó la formación de múltiples puntos después de 24 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash sobre gel de sílice de malla 230-400. La columna se eluyó con un gradiente de MeOH/DCM. El compuesto deseado se eluyó con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían compuesto puro se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,00 g, 1,495 mmol, rendimiento del 41,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM 469,9 (*m/z*): $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N7-ciclopropil-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



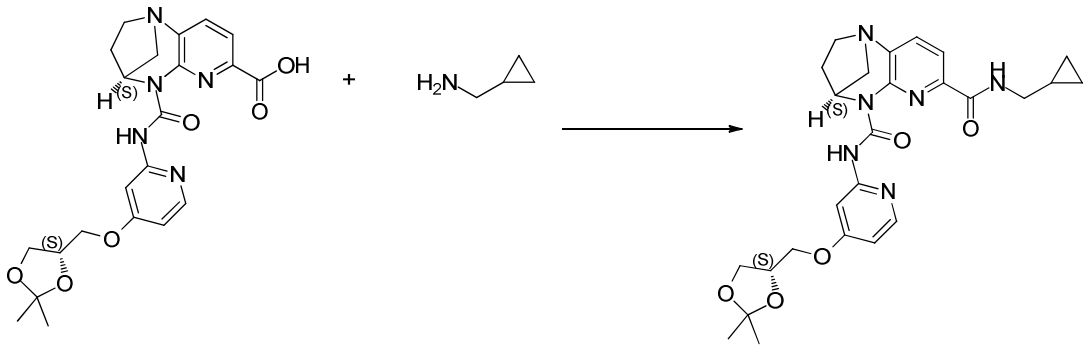
Se disolvió ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (460 mg, 1,010 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), TEA (0,141 ml, 1,010 mmol) y se añadió HATU (768 mg, 2,020 mmol), la solución de color pardo resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC durante 30 min. Después, se añadió ciclopropanamina (57,7 mg, 1,010 mmol) en una porción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un nuevo punto y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), el precipitado de color pardo formado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado, (4S)-N7-ciclopropil-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,777 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (*m/z*): 495,13 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



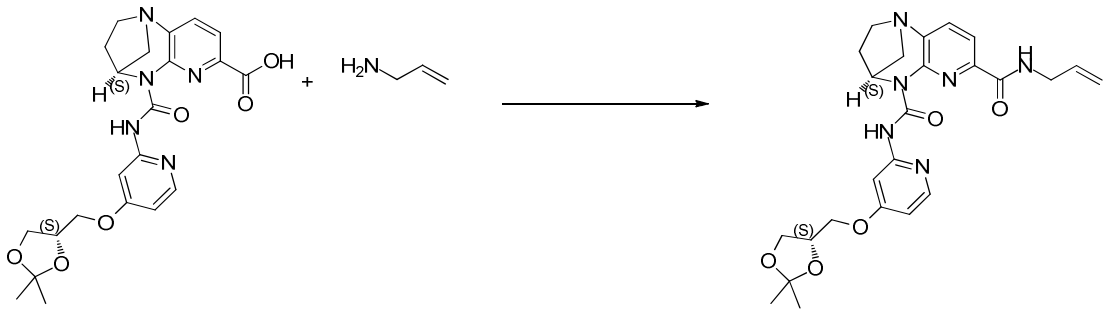
A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (7 g, 15,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (100 ml), se añadió HATU (11,69 g, 30,7 mmol) y TEA (6,43 ml, 46,1 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto no polar y se consumió el MP. Se añadió agua fría (300 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, un sólido precipitó, el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (200 ml), éter de petróleo (200 ml) y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (6 g, 10,68 mmol, rendimiento del 69,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*): 551,21 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N7-(ciclopropilmetil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



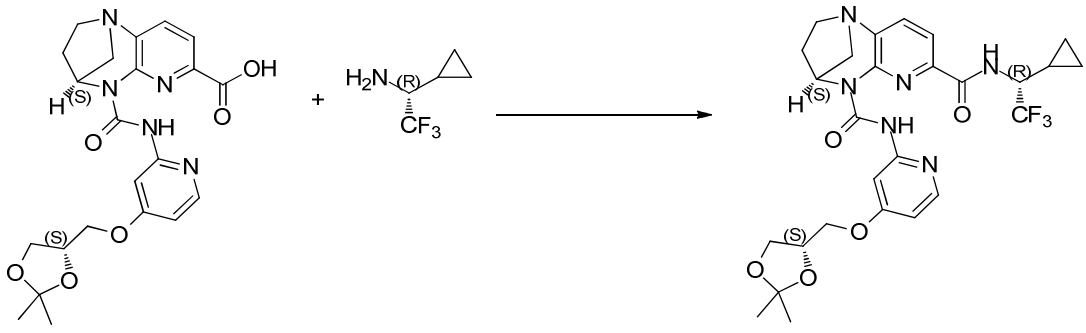
Se recogieron 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 1,917 mmol) y ciclopropilmetanamina (477 mg, 6,71 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y la solución de color pardo pálido resultante se calentó a 100 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el mismo Fr que el MP. Masa deseada observada en la CLEM. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso de color pardo pálido. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, MeOH al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado, (4S)-N7-(ciclopropilmetil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (650 mg, 1,104 mmol, rendimiento del 57,6 %) en forma de un sólido de color verde pálido, CLEM (*m/z*): 510,16 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N7-alil-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,317 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (7 ml), se añadió HATU (1002 mg, 2,63 mmol), seguido de TEA (0,551 ml, 3,95 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min, después se añadió prop-2-en-1-amina (75 mg, 1,317 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto no polar y se consumió el MP. Se añadió agua fría (25 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, se precipitó un sólido, el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (30 ml), éter de petróleo (30 ml) y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, (4S)-N7-alil-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 1,001 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*): 495,23 $(M+H)^+$.

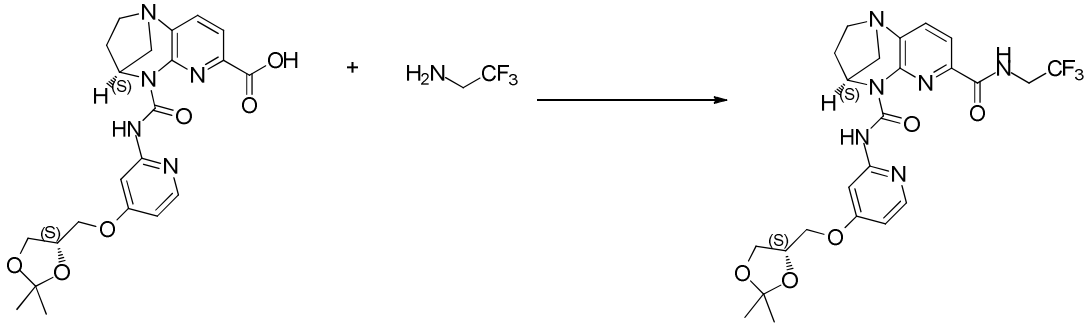
Síntesis de (4S)-N7-((R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se recogió ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-

il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,659 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), después se añadió DIPEA (0,115 ml, 0,659 mmol), la solución de color amarillo resultante se agitó durante 5 min a 0 ºC. Después, se añadió HATU (250 mg, 0,659 mmol) y se agitó durante 20 min en una condición de atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. Se añadió en una porción hidrocloruro de (R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (116 mg, 0,659 mmol) a la solución de color amarillo anterior en agitación, después de la adición, la masa de reacción se volvió de color pardo. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación de un nuevo punto múltiple no polar. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min, después el sólido de color pardo se filtró. El material en bruto se combinó con otro lote del mismo material (total 680 mg) y se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, MeOH al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado, (4S)-N7-((R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,706 mmol, rendimiento del 107 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 577,12 $[M+H]^+$.

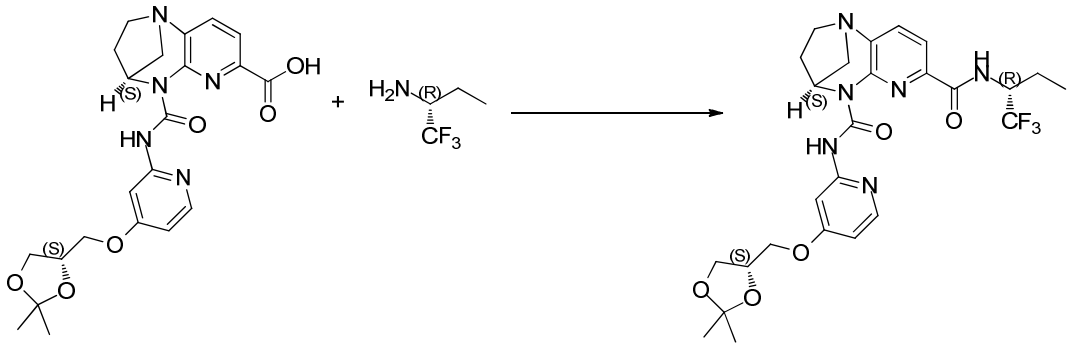
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se agitaron ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,659 mmol), DIPEA (0,115 ml, 0,659 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF)

(10 ml) a 0 ºC durante 5 min. Después, se añadió HATU (501 mg, 1,317 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 ºC. Después, se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (65,2 mg, 0,659 mmol) en una porción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación de un punto no polar. La masa de reacción se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar, (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (480 mg, 0,870 mmol, rendimiento del 132 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este se combinó con otros lotes del mismo material en bruto (580 mg total) y se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, MeOH al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado, (4S)-N7-((R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,706 mmol, rendimiento del 107 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 537,23 $[M+H]^+$.

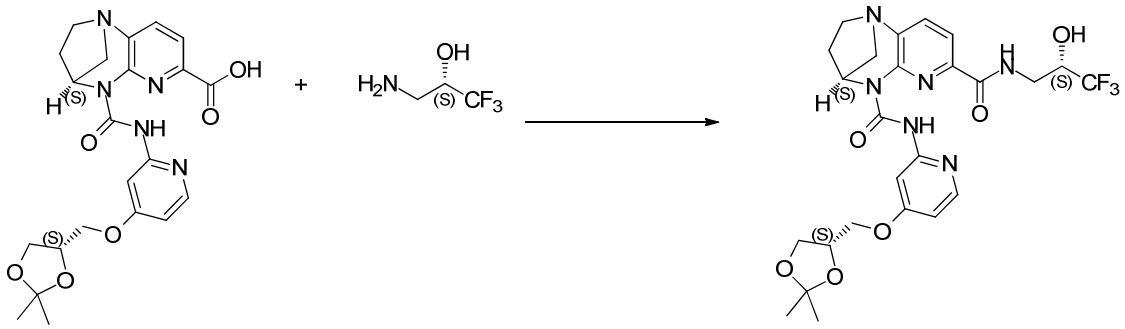
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se agitaron ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 0,768 mmol), DIPEA (0,134 ml, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) a 0 ºC durante 5 min. Después, se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol) y se agitó

durante 20 min a 0 ºC. Después se añadió (R)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (98 mg, 0,768 mmol) en una porción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación de un punto no polar. La masa de reacción se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 500 mg de un sólido en bruto de color pardo. La masa en bruto se purificó por gel de sílice malla 100-200, el compuesto deseado se eluyó con MeOH al 4 % en DCM, las fracciones que contenían el compuesto se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (320 mg, 0,549 mmol, rendimiento del 71,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 565,23 $[M+H]^+$.

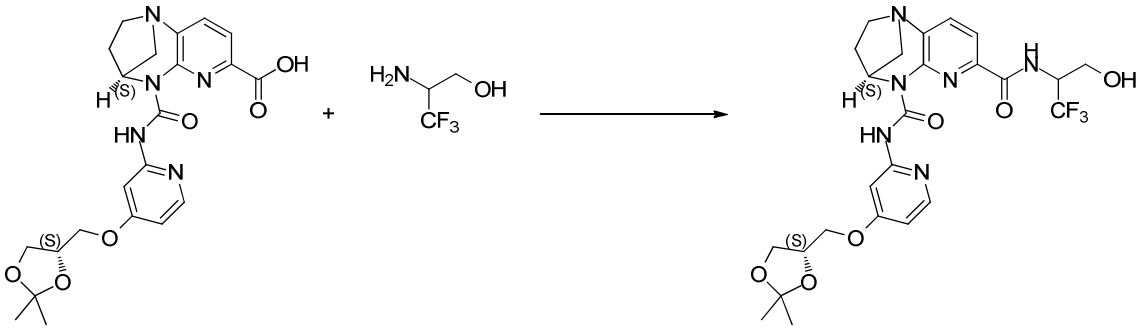
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se agitaron ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,659 mmol), DIPEA (0,115 ml, 0,659 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (8 ml) a 0 ºC durante 5 min. Después, se añadió HATU (501 mg, 1,317 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 ºC. Después se añadió (S)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (85 mg, 0,659 mmol) en una porción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación de un

punto no polar. La masa de reacción se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (180 mg, 0,318 mmol, rendimiento del 48,2 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 567,25 $[M+H]^+$.

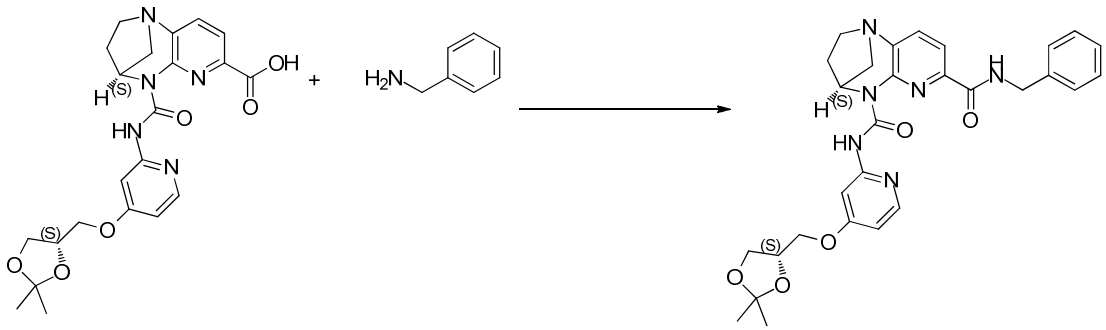
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se agitaron ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (706 mg, 1,549 mmol), DIPEA (271 µl, 1,549 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) a 0 ºC durante 5 min. Después, se añadió HATU (589 mg, 1,549 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 ºC. Después se añadió 2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (200 mg, 1,549 mmol) en una porción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación de un punto no polar. La masa de reacción se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso de color pardo. El material en bruto se purificó por usando una columna de gel de sílice 100-200 con MeOH al 2 % en DCM, las fracciones de compuesto eluidas deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-

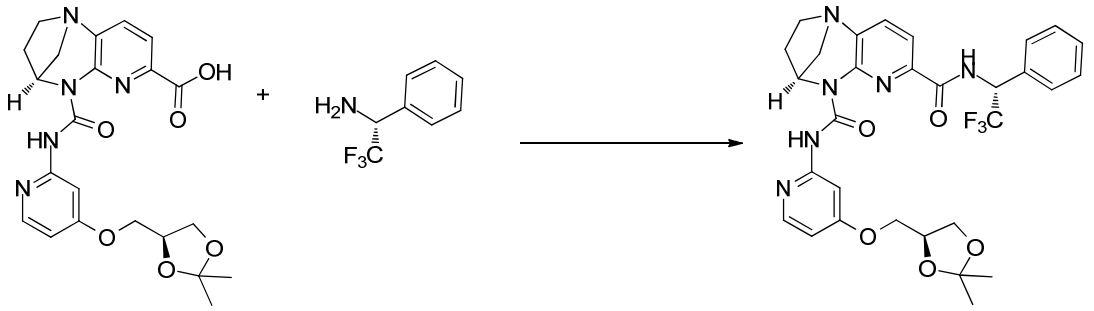
metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,715 mmol, rendimiento del 46,1 %) en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 567,25 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N7-bencil-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



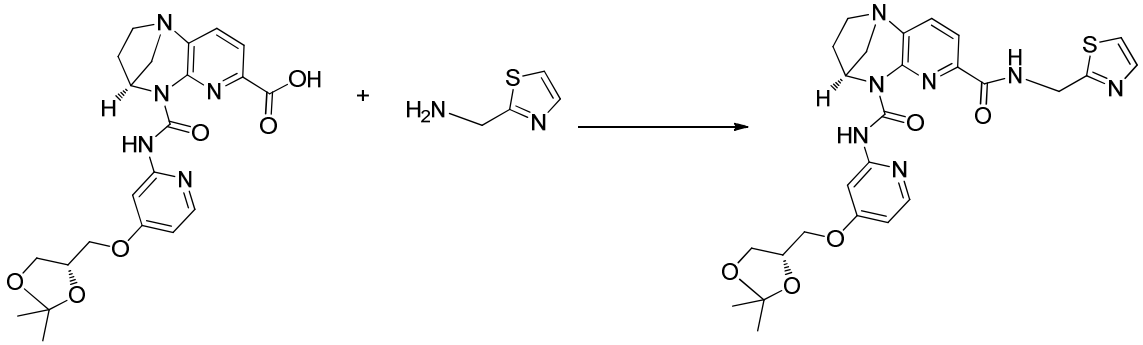
A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (700 mg, 1,537 mmol) en Piridina (8 ml), se añadió EDC (295 mg, 1,537 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min, después se añadió fenilmetilamina (165 mg, 1,537 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto no polar y se consumió el MP. Se añadió agua fría (20 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto deseado. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 (eluyente MeOH al 2 % en DCM). La fracción que contenía el compuesto puro se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado, (4S)-N7-bencil-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (100 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 34,2 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (*m/z*): 545,27 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,317 mmol) en piridina (10 ml), se añadió EDC (379 mg, 1,976 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después se añadió (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (254 mg, 1,449 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto no polar y se consumió el MP. La piridina se evaporó y se añadió agua fría (20 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, el sólido precipitó, el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (30 ml), éter de petróleo (30 ml) y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,813 mmol, rendimiento del 61,7 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (*m/z*): 613,27 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-

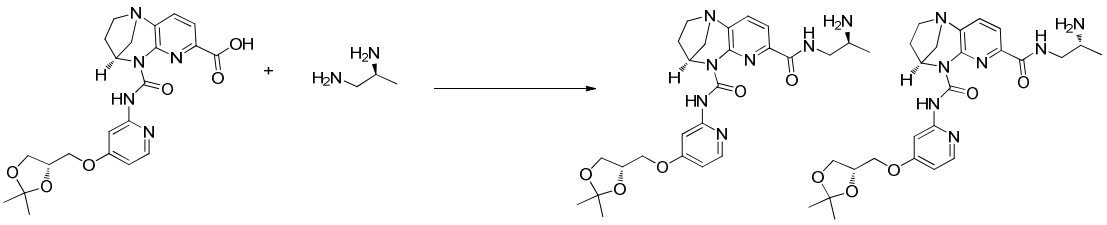
7-carboxílico (450 mg, 0,988 mmol), hidrocloruro de tiazol-2-ilmetanamina (223 mg, 1,482 mmol) y HATU (564 mg, 1,482 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió DIPEA (0,863 ml, 4,94 mmol) y se agitó a 26 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante Grace usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó a ACN al 52 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua . El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida pura (300 mg, 0,510 mmol, rendimiento del 51,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 551,90 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

A ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico sólido (450 mg, 0,988 mmol)) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió HATU sólido (564 mg, 1,482 mmol) y DIPEA (0,518 ml, 2,96 mmol) e hidrocloruro de tiazol-4-ilmetanamina (223 mg, 1,482 mmol) la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h . La reacción se controló por TLC. A la fase orgánica se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con 50 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para dar los productos en bruto. La muestra se absorbió con celite y se purificó por SPE(GRACE) en una fase inversa (C18) 20 g, usando ácido fórmico al 0-50 %, ACN. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto requerido en forma de un sólido de color blanquecino, (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,416 mmol, rendimiento del 42,2 %),

CLEM (*m/z*): 552,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de:
(4S)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida; y
(4S)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (2,0 g, 4,39 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (30 ml) se añadieron HATU (2,004 g, 5,27 mmol), DIPEA (2,301 ml, 13,17 mmol) e hidrocloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (1,084 g, 6,59 mmol), se agitaron a 25 ºC durante 18 h. Se añadió agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 60 % en hexano) para proporcionar 1,6 g con CLEM: 96,69 %. Se purificó adicionalmente por SFC quiral para proporcionar los dos diastereómeros.

<u>Condiciones de SFC preparativa</u>
Columna/dimensiones : Chiralpak IC ((250 x 30) mm, 5 µ
% de CO2 : 55,0 %
% de co-disolvente : 45,0 % (DEA al 0,5 % EN ETANOL)
Flujo total : 90,0 g/min
Contrapresión : 100,0 bar

UV : 214 nm

Tiempo de pila : 4,0min

Carga/Iny. : 8,0 mg

Solubilidad*:* MeOH+DCM

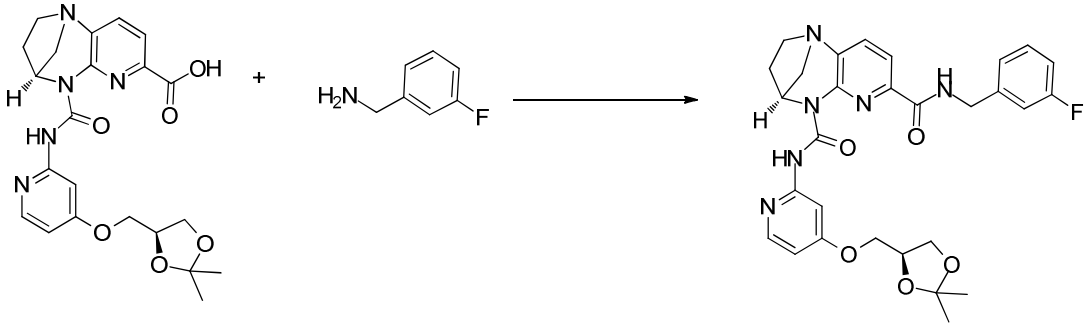
N.º total de inyecciones: 200

Detalles del instrumento*:* Marca/Modelo: Thar SFC- 200 (NEW-2)

Pico 1: Las fracciones recogidas de la SFC se concentraron y se lavaron con pentano para proporcionar (4S)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,859 mmol, rendimiento del 19,56 %) en forma de un sólido de color amarillo, (eluyente de TLC: acetato de etilo 100, valor de F_r: 0,3), CLEM: (*m/z*): 566,25 $[M+H]^+$.

Pico 2: Las fracciones recogidas de la SFC se concentraron y se lavaron con pentano para proporcionar (4S)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,636 mmol, rendimiento del 14,48 %) en forma de un material pegajoso de color parduzco, (eluyente de TLC: acetato de etilo 100, valor de F_r: 0,3), CLEM: (*m/z*): 566,25 $[M+H]^+$.

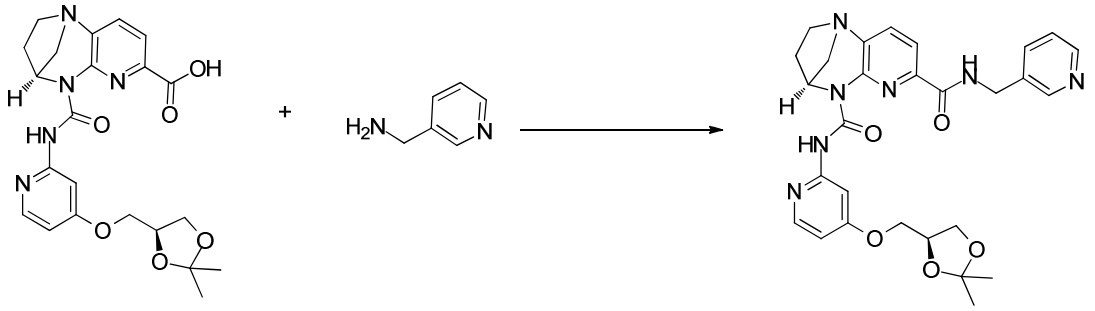
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(3-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,317 mmol) en piridina (2 ml), se añadió EDC (505 mg, 2,63 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min, después se

añadió (3-fluorofenil)metanamina (198 mg, 1,581 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto no polar y se consumió el MP. La piridina se evaporó por completo, se añadió agua fría (25 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto deseado. El producto en bruto se purificó mediante una columna combi flash (columna de 40 g, eluyente MeOH al 4 % en DCM), La fracción que contenía el compuesto puro se evaporó a presión reducida para obtener el producto puro deseado, (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(3-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,879 mmol, rendimiento del 66,7 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (*m/z*): 563,27 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(piridin-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (700 mg, 1,537 mmol) en Piridina (8 ml), se añadió EDC (442 mg, 2,305 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min, después se añadió piridin-3-ilmetanamina (199 mg, 1,844 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto no polar y se consumió el MP. La piridina se evaporó y se añadió agua fría (20 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, un sólido precipitó, el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (30 ml), éter de petróleo (30 ml) y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(piridin-3-ilmetil)-3,4-dihidro-

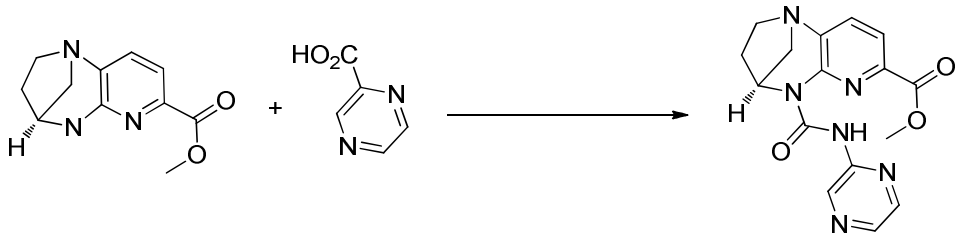
1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,857 mmol, rendimiento del 55,7 %) en forma de un sólido de color pardo claro, CLEM (*m/z*): 546,24 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3 g, 8,81 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y agua (10 ml), se añadió LiOH (0,528 g, 22,04 mmol) y se agitó durante 12 h a ta. El progreso de la reacción se controló por TLC, la TLC no indicó ningún material de partida y se observó un nuevo punto polar. La masa de reacción se concentró a presión reducida. Después, el PH se ajustó a 2 con HCl 2 N y el sólido obtenido se filtró y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, ácido (4S)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (2,2 g, 6,59 mmol, rendimiento del 74,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 327,09 $[M+H]^+$.

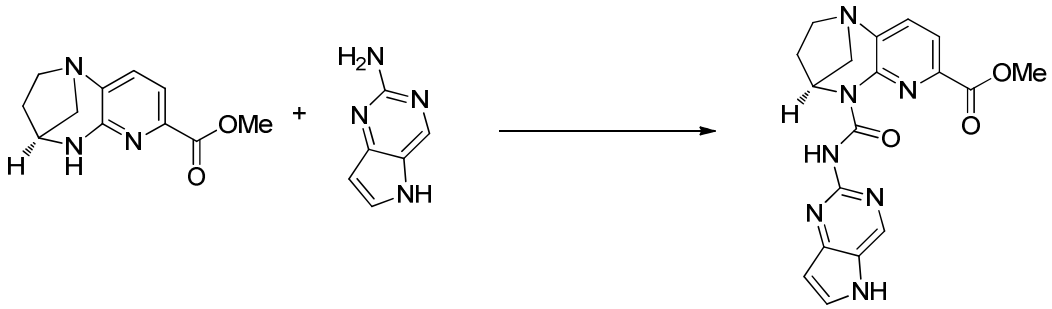
Síntesis de 5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de ácido pirazin-2-carboxílico (2,264 g, 18,24 mmol) en tolueno (50 ml), se añadió fosforazidato de difenilo (5,02 g, 18,24 mmol) y se siguió de la adición de TEA (5,09 ml, 36,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 2 h, 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (4 g,

18,24 mmol) a la misma temperatura y se agitó a 90 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC mostró un punto no polar junto con material de partida. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAC (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 (eluyente MeOH al 0,5-1,5 % en DCM) para obtener el producto puro deseado, 5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3,2 g, 9,15 mmol, rendimiento del 50,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 341,07 $[M+H]^+$.

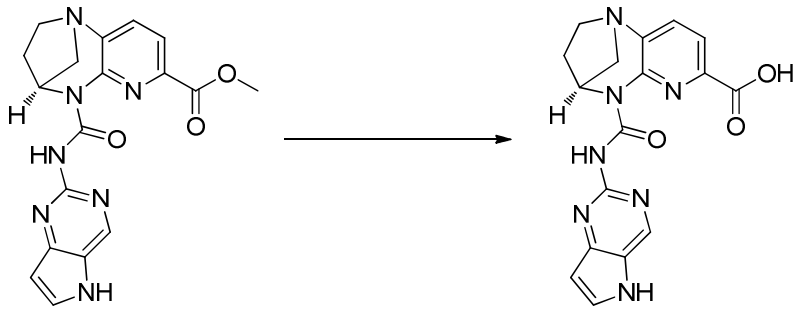
Síntesis de 5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Se añadió TEA (7,63 ml, 54,7 mmol) y trifosgeno (2,71 g, 9,12 mmol) a una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,0 g, 9,12 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y se añadió 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (3,67 g, 27,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó por completo a presión reducida y se repartió entre agua (30 ml) y DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El compuesto en bruto se purificó mediante Grace usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó a ACN al 18 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4

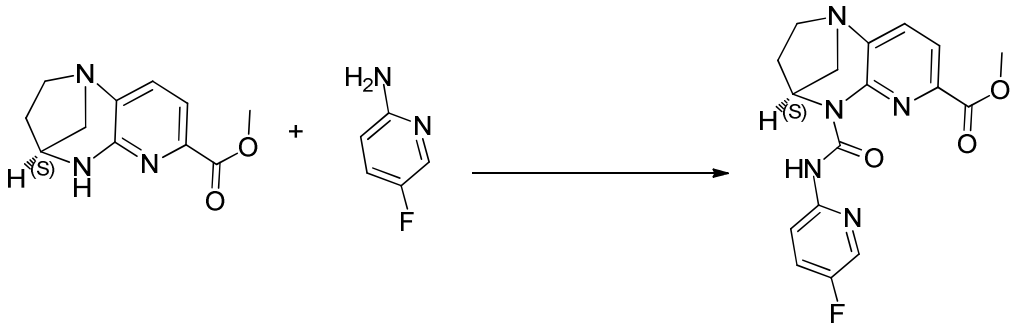
anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo puro (1,8 g, 3,25 mmol, rendimiento del 35,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 380,23 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



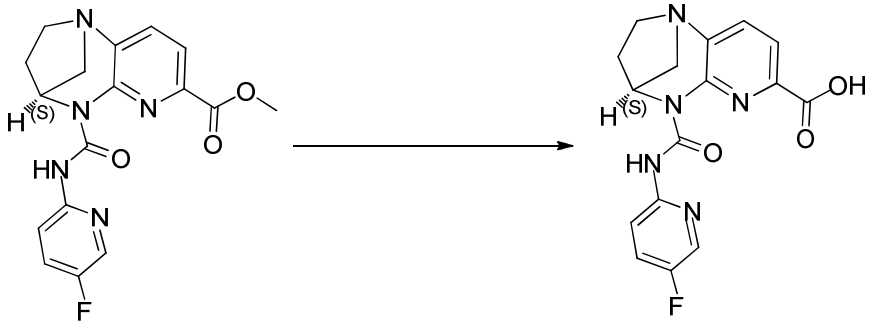
Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,199 g 4,74 mmol) en agua (4 ml) a una solución agitada de ((5H-pirrolo[3,2-pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,8 g, 4,74 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 26 ºC durante 2 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida y se acidificó con una solución 1 N de HCl. La mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida, se añadió MeOH al 20 % en DCM (50 ml) y se agitó durante 15 min. La masa de reacción se filtró a través de celite y se lavó con celite mediante MeOH al 20 % en DCM (25 ml). El filtrado recogido se evaporó para proporcionar un producto en bruto, ácido (4S)-5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,0 g, 2,120 mmol, rendimiento del 44,7 %) en forma de un sólido de color pardo (eluyente de TLC: MeOH al 20 % en DCM: F_r-0,2.; UV activo). CLEM (*m/z*): 365,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,5 g, 11,40 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml), se añadieron trifosgeno (2,71 g, 9,12 mmol) y trietilamina (9,54 ml, 68,4 mmol) y se agitaron durante 30 min. Después de 30 min, se añadió 5-fluoropiridin-2-amine (2,56 g, 22,81 mmol) y la reacción se mantuvo a 75 ºC durante 6 h en una condición de atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC (la TLC mostró 3 puntos principales, no se observó ningún punto de MP). Se añadió (150 ml) a la mezcla de reacción. Se formó un sólido y el compuesto en bruto se filtró. Al compuesto en bruto se le dio un lavado con éter dietílico (2 x 35 ml) para obtener 5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo puro (2,5 g, 6,63 mmol, rendimiento del 58,2 %) en forma de un compuesto de color pardo, CLEM (*m/z*): 358,09 $[M+H]^+$.

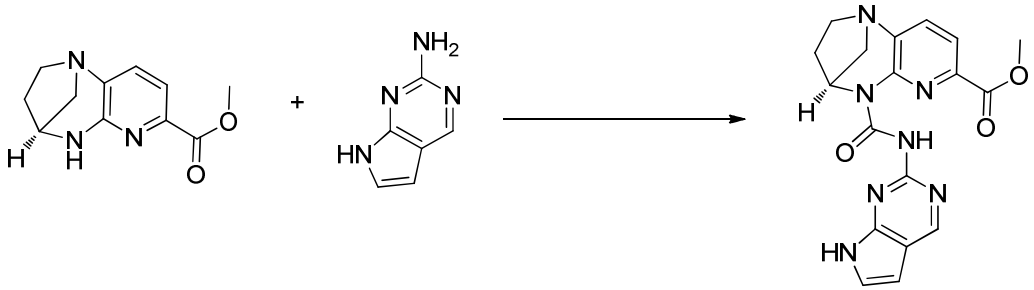
Síntesis de ácido (4S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,5 g, 7,00 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (30 ml) y agua (10 ml), se añadió LiOH (0,503 g, 20,99 mmol) y la reacción se mantuvo a ta durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, la

TLC mostró la formación de un nuevo punto polar y el consumo total del material de partida. El THF se evaporó por completo y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 usando HCl 2 M. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (20 ml) y éter de petróleo (30 ml) para obtener el producto deseado, ácido (4S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,5 g, 4,05 mmol, rendimiento del 57,9 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (*m/z*): 344,02 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo

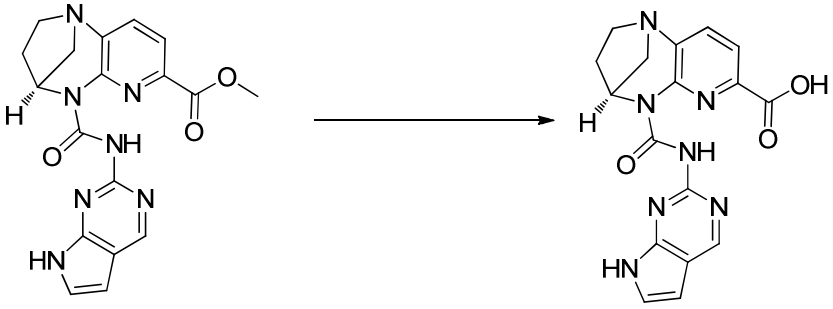


Se añadió trifosgeno (2,030 g, 6,84 mmol) a una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,5 g, 6,84 mmol) y TEA (5,72 ml, 41,1 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se añadió 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (2,75 g, 20,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó 6 h a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó por completo a presión reducida y se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (2 x 60 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un material en bruto en forma de un sólido de color pardo. Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %/Hexano, F_r: 0,3, UV activo. El compuesto en bruto se purificó mediante Grace usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: MeOH, el producto se eluyó a MeOH al 28-32 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo puro (1,4 g, 3,43 mmol, rendimiento del 50,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 380,0

$[M+H]^+$.

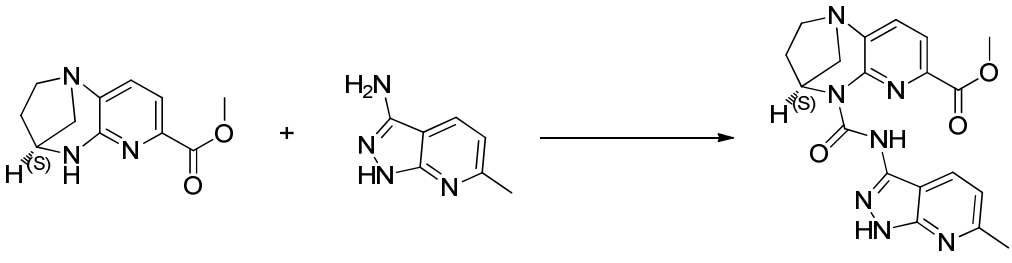
Síntesis de ácido (4S)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico

N36377-55



Se añadió LiOH-H_2O (0,152 g, 6,33 mmol) en agua (10 ml) a una solución agitada de 5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 3,16 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 26 ºC durante 2 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida y se acidificó con una solución 1 N de HCl. La mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida, se añadió MeOH al 20 % en DCM (40 ml) y se agitó 15 min. La masa de reacción se filtró a través de celite y se lavó con celite con MeOH al 20 % en DCM (15 ml). El filtrado recogido se evaporó para proporcionar ácido (4S)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico en bruto (900 mg, 2,330 mmol, rendimiento del 73,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 366,00 $[M+H]^+$.

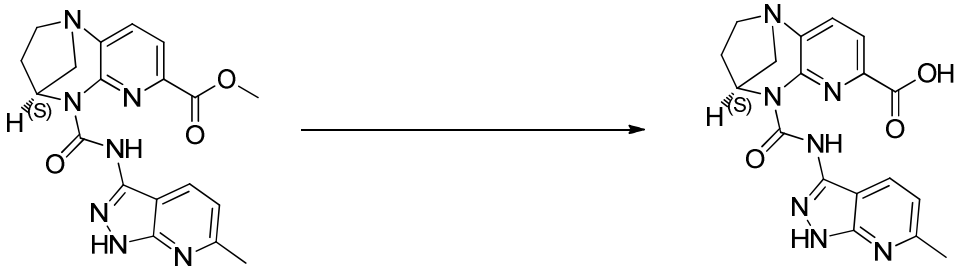
Síntesis de 5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato

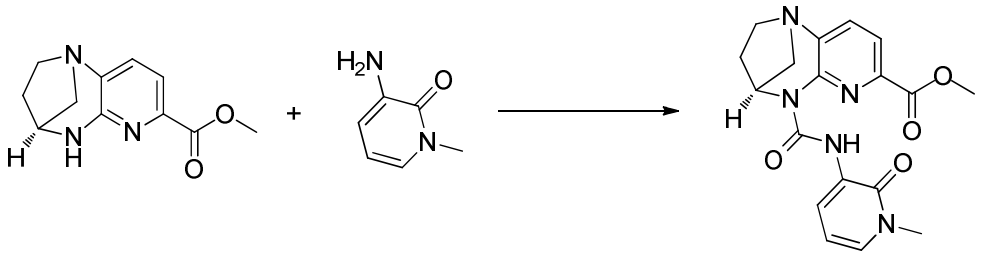
de (4S)-metilo (1 g, 4,56 mmol) en agitación, en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió trifosgeno (1,354 g, 4,56 mmol) y TEA (3,81 ml, 27,4 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 30 min y se añadió 6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (507 mg, 3,42 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. La reacción se controló por CLEM y TLC. La mezcla de reacción se vertió en el agua fría (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) usando una mezcla de gradiente de metanol al 10 % en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto, 5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (800 mg, 1,694 mmol, rendimiento del 37,1 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 394,08 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



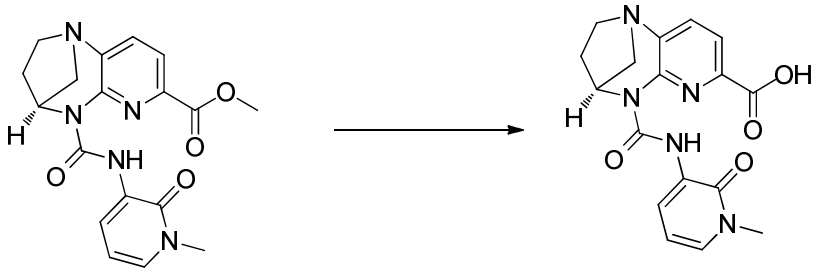
A una solución de 5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (800 mg, 2,034 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y agua (15,00 ml) se añadió LiOH (73,1 mg, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto, ácido (4S)-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,079 mmol, rendimiento del 53,0 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 380,09 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (700 mg, 3,19 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (30 ml) se añadió trifosgeno (947 mg, 3,19 mmol), seguido de trietilamina (2,67 ml, 19,16 mmol) a ta, la suspensión resultante se agitó a ta durante 30 min. Se añadió 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona (793 mg, 6,39 mmol) a la mezcla de reacción a ta y la suspensión resultante se calentó a 70 ºC durante 16 h. La reacción se controló por TLC (la TLC mostró ausencia del material de partida y el nuevo punto principal se observó al mismo Fr que el MP). La masa de reacción se diluyó con agua (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto en forma de un líquido de color pardo oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (gel de sílice 100-200, MeOH al 0-15 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, 5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (550 mg, 1,311 mmol, rendimiento del 41,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 370,15 $(M+H)^+$.

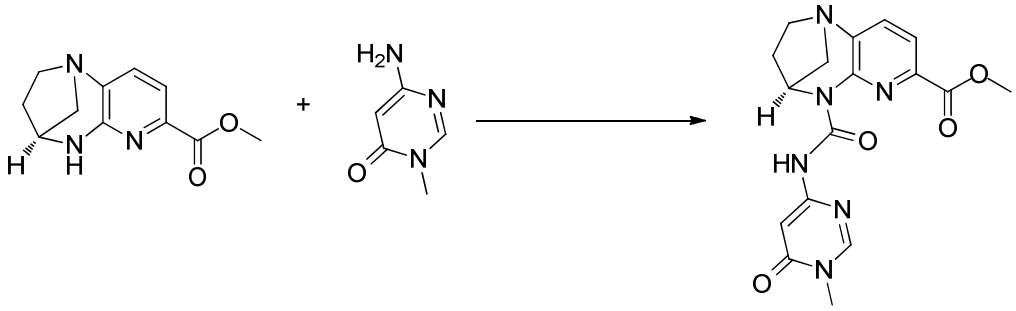
Síntesis de ácido (4S)-5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (550 mg, 1,489 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml), y agua (5,00 ml) se añadió LiOH (107 mg, 4,47 mmol) a

ta, la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, material de partida consumido completamente y nuevo punto observado), la masa de reacción se concentró y se disolvió en agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4 con HCl 2 N para conseguir la precipitación del sólido, que se filtró y se secó para obtener ácido (4S)-5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (380 mg, 0,665 mmol, rendimiento del 44,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 356,3 $(M+H)^+$.

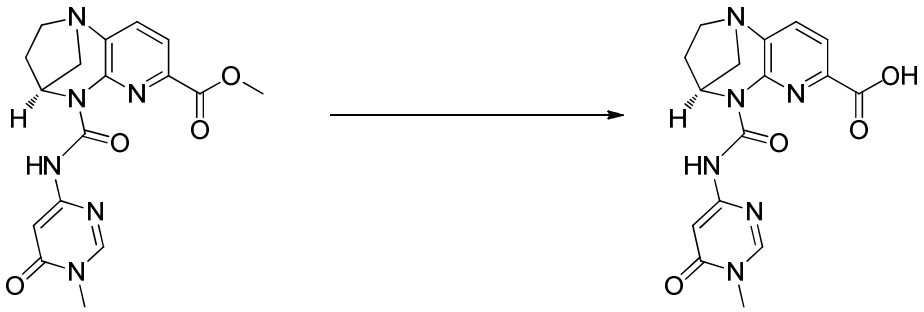
Síntesis de 5-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2 g, 9,12 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió trifosgeno (2,71 g, 9,12 mmol) y DIPEA (4,78 ml, 27,4 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió 6-amino-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (1,141 g, 9,12 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto polar y un poco de MP. La masa de reacción se diluyó con 100 ml de agua, se extrajo con (2 x 100 ml) de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 80 ml de agua, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, metanol al 5 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el 5-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo deseado (670 mg, 1,617 mmol, rendimiento del 17,72 %) en forma de un sólido de color pardo

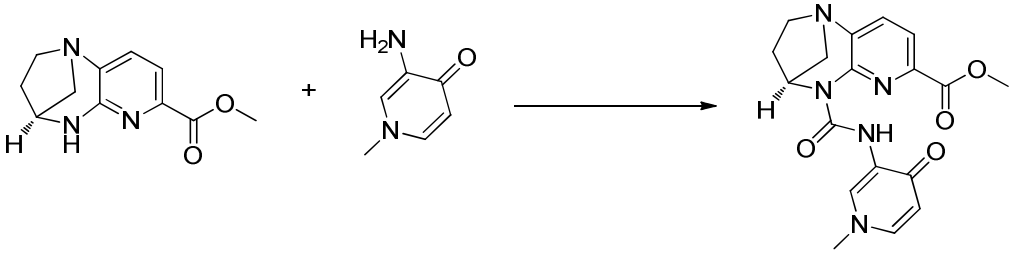
pálido, CLEM (*m/z*): 371,05 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una suspensión de 5-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (650 mg, 1,755 mmol), en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió una solución de LiOH (105 mg, 4,39 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto polar y el consumo completo del MP. La masa de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 10 ml de agua y se lavó con 50 ml de EtOAc. Después, la capa acuosa se enfrió a 0 ºC y el pH se ajustó a 3 con una solución acuosa 2 N de HCl, se formó un sólido, que se agitó durante 15 min a 0 ºC. Este se filtró y se secó para obtener ácido (4S)-5-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,043 mmol, rendimiento del 59,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 357,15 $(M+H)^+$.

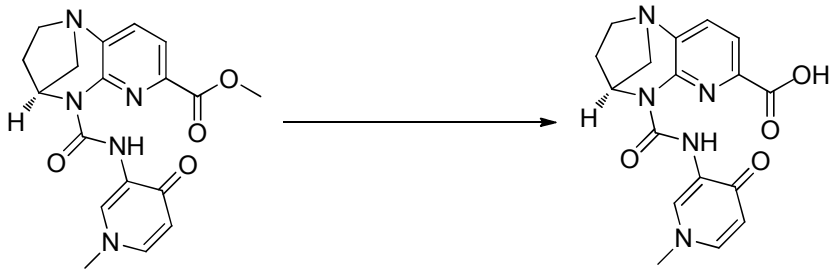
Síntesis de 5-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,5 g, 6,84 mmol) en THF(30 ml) se añadió TEA (5,72 ml,

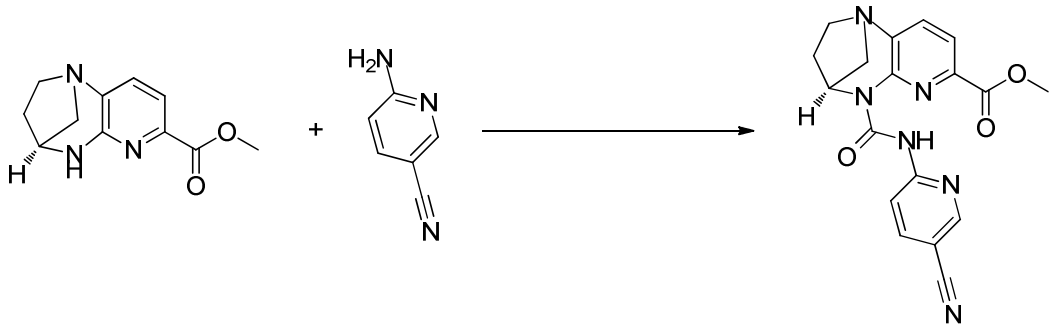
41,1 mmol) y trifosgeno (2,030 g, 6,84 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. Después de 1 h, se añadió 3-amino-1-metilpiridin-4(1H)-ona (1,274 g, 10,26 mmol) a la masa de reacción en una carga a 0º C y se calentó el MR a 70 ºC, se mantuvo a 70 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera(100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El residuo en bruto se trituró con éter dietílico (50 ml), seguido de pentano (2 x 25 ml) para obtener un sólido y se filtró en un embudo Büchner, se secó al vacío para obtener el compuesto 5-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 2,005 mmol, rendimiento del 29,3 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 370,21 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (0,5 g, 1,354 mmol) en THF (30 ml) se añadió agua (10 ml) y LiOH (0,097 g, 4,06 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h. El THF se concentró y se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó añadiendo HCl 2 N y el sólido resultante se filtró para obtener el producto, CLEM (*m/z*): 355,98 $(M+H)^+$.

Síntesis de 5-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo

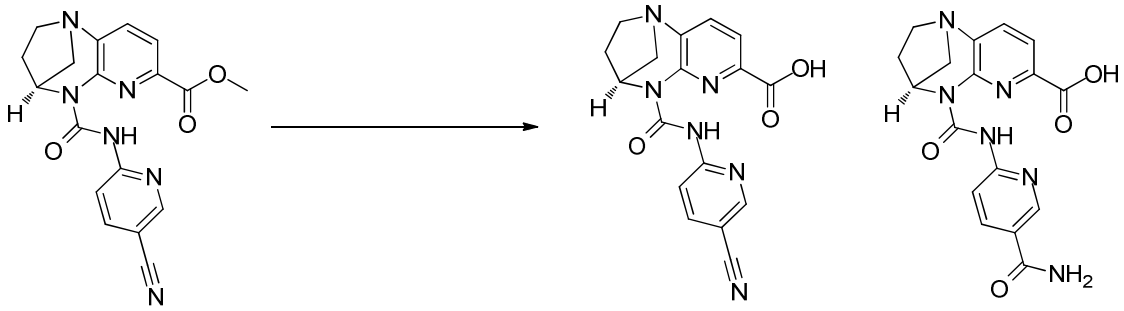


A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2 g, 9,12 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (20 ml) se añadió trifosgeno (2,71 g, 9,12 mmol) y TEA (3,81 ml, 27,4 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 6-aminonicotinonitrilo (1,630 g, 13,68 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó que el MP se había consumido y que se había formado un punto no polar. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3,0 g, 5,66 mmol, rendimiento del 62,1 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo, CLEM (*m/z*): 365,18 $[M+H]^+$.

Síntesis de:

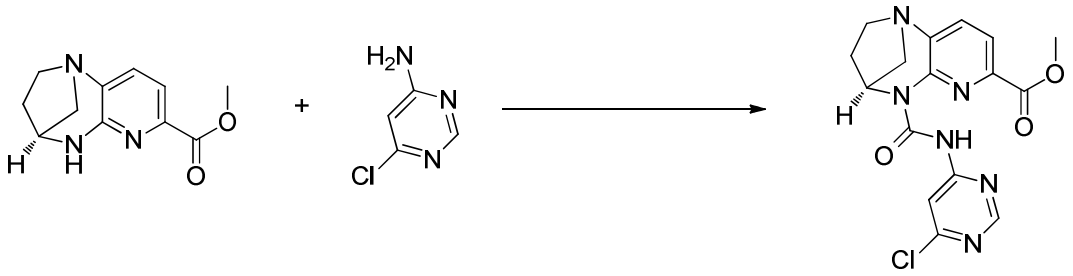
ácido (4S)-5-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico; y

ácido (4S)-5-((5-carbamoilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3,0 g, 8,23 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (30 ml) y agua (10,00 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,691 g, 16,47 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó que el MP se había consumido y que se habían formado puntos polares. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el THF y se acidificó con HCl 2 N, un sólido precipitó, el sólido se filtró y se secó bien para proporcionar una mezcla de ácido (4S)-5-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (2,5 g, 3,27 mmol, rendimiento del 39,7 %), CLEM (*m/z*): 351,17 $[M+H]^+$ y ácido (4S)-5-((5-carbamoilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 369,20 $[M+H]^+$.

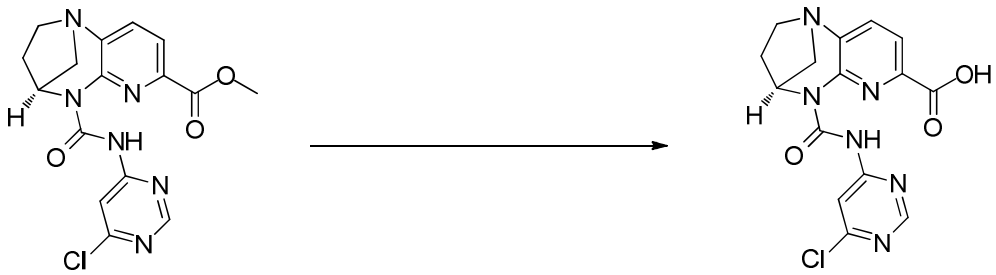
Síntesis de 5-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una suspensión de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3 g, 13,68 mmol), trifosgeno (2,436 g, 8,21 mmol) y trietilamina (9,54 ml, 68,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió 6-cloropirimidin-4-amina sólida (1,950 g, 15,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de dos puntos no polares y el

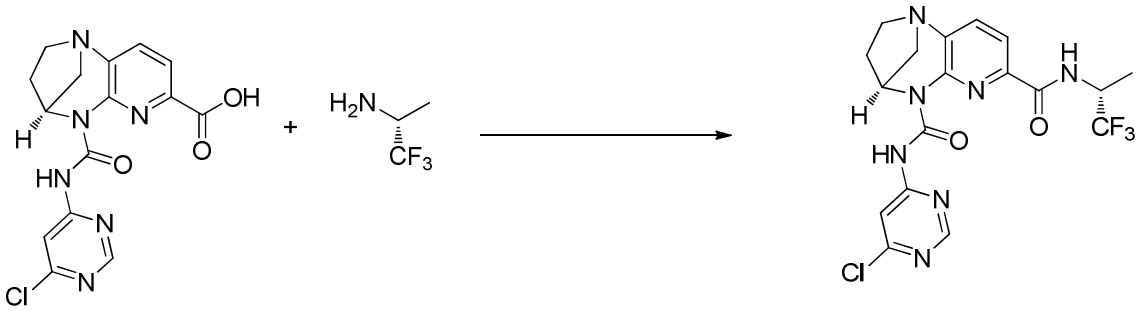
consumo completo del MP. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (40 g, metanol al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, 5-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 2,390 mmol, rendimiento del 17,46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 375,05 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



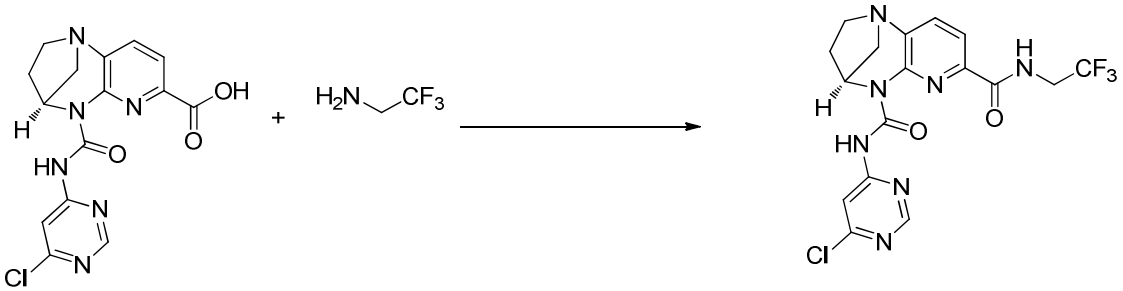
A una solución agitada de 5-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 2,401 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (5 ml) se añadió una solución de hidrato de hidróxido de litio (202 mg, 4,80 mmol) en agua (3 ml) a TA, la masa de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó en agua (5 ml) y se acidificó a pH = 6 usando HCl 1 N (4 ml). El sólido resultante formado se recogió por filtración y se secó para dar ácido (4S)-5-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,073 mmol, rendimiento del 44,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 361,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(6-cloropirimidin-4-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una suspensión agitada de ácido (4S)-5-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 2,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadieron HATU (1,581 g, 4,16 mmol) y DIPEA (1,452 ml, 8,32 mmol) a TA, después de agitarla durante 30 min, se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,627 g, 5,54 mmol). La masa de reacción se agitó a ta durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido para formar un nuevo punto con un F_r de 0,4. Se añadió agua enfriada con hielo (50 ml) a la masa de reacción para obtener un sólido. El sólido se filtró y se secó para obtener un compuesto en bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (20 ml) para proporcionar (4S)-N5-(6-cloropirimidin-4-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (600 mg, 1,183 mmol, rendimiento del 42,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 456,06 $(M+H)^+$.

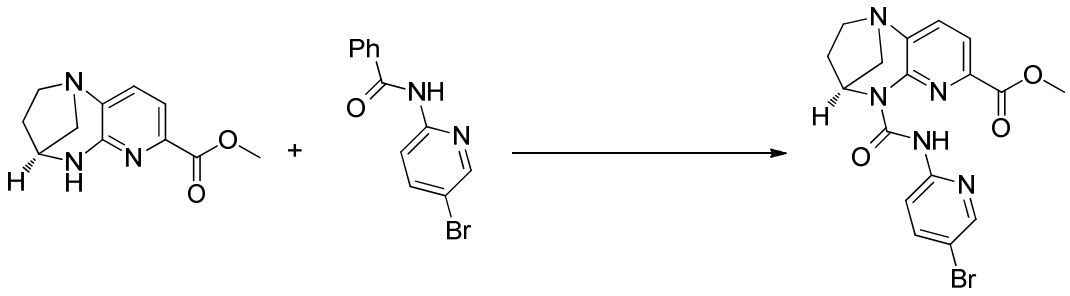
Síntesis de (4S)-N5-(6-cloropirimidin-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una suspensión agitada de ácido (4S)-5-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (550 mg, 1,525 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) se añadieron 1-metil-1H-imidazol (125 mg, 1,525 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,119 ml, 1,525 mmol) a ta, después de agitarla durante 30 min, se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (413 mg, 3,05 mmol) y se agitó a

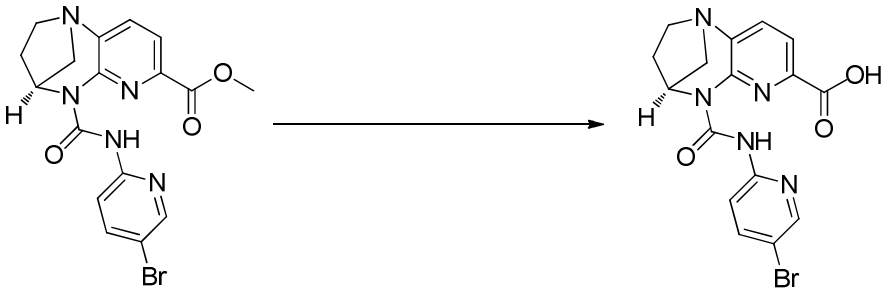
50 ºC durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (20 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El producto en bruto se trituró con CAN (5 ml) y se secó para dar (4S)-N5-(6-cloropirimidin-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,879 mmol, rendimiento del 57,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 442,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-((5-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,6 g, 7,30 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadieron (5-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo (3,21 g, 10,95 mmol) y DMAP (2,229 g, 18,24 mmol) a temperatura ambiente, la masa de reacción resultante se agitó a 70 ºC durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, MeOH al 3 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, 5-((5-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,650 g, 6,00 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color rosa pálido, CLEM (*m/z*): 418,02 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((5-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



Se disolvió 5-((5-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de ((4S)-metilo (2,60 g, 6,22 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml), metanol (10,00 ml) y agua (5,00 ml) a 0 ºC, se agitaron durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió LiOH (0,595 g, 24,87 mmol) a la solución agitada a 0 ºC como un lote. La masa de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto polar y el consumo completo del SM. La mezcla de reacción se concentró a la mitad del volumen a presión reducida, después se diluyó con agua fría (10 ml) y se neutralizó con ácido cítrico saturado. Durante el proceso, se obtuvo un sólido de color pardo pálido y se lavó con éter dietílico (30 ml), después se secó al vacío para obtener el compuesto deseado, ácido (4S)-5-((5-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (2,0 g, 4,42 mmol, rendimiento del 71,1 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 404,13 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(5-bromopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

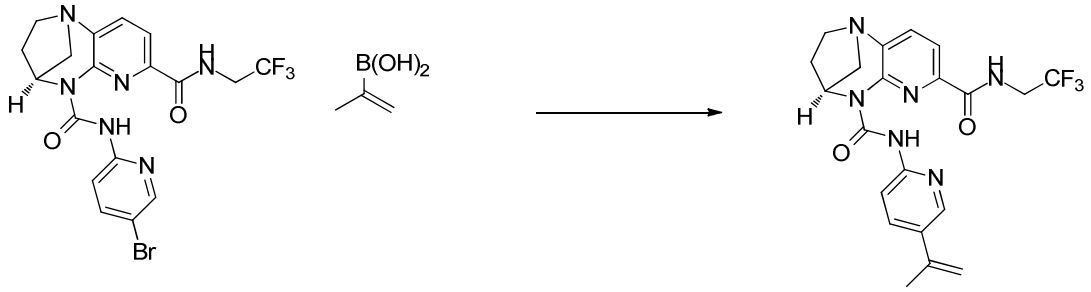


Se agitaron ácido (4S)-5-((5-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,94 g, 4,80 mmol), DIPEA (0,838 ml,

4,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) a 0 ºC durante 5 min. Después, se añadió HATU (3,65 g, 9,60 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 ºC. Después se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (0,475 g, 4,80 mmol) en una porción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación de un punto no polar. La masa de reacción se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una masa en bruto (1,5 g). El compuesto en bruto se purificó por usando gel de sílice de malla 100-200 con un eluyente (MeOH al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4S)-N5-(5-bromopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (900 mg, 1,846 mmol, rendimiento del 38,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 485,06 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

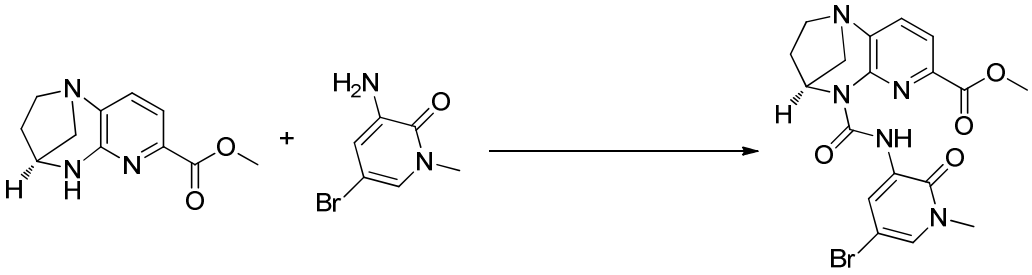
N37134-28



Se disolvió (4S)-N5-(5-bromopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,7 g, 1,443 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml), la solución se agitó con desgasificación en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Después, se añadió fosfato potásico (0,306 g, 1,443 mmol) y se desgasificó durante 5 min y se purgó con argón. Después, se añadió ácido prop-1-en-2-ilborónico (0,124 g, 1,443 mmol) a temperatura ambiente en una condición de atmósfera de argón, a lo largo del proceso para desgasificar la solución. La masa de reacción se desgasificó durante 15 min con argón, después se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2

(1,178 g, 1,443 mmol) y se desgasificó con argón, la masa de reacción resultante se agitó durante 30 min en una atmósfera desgasificada con nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de múltiples puntos junto con trazas del MP. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto en forma de un aceite viscoso de color pardo (900 mg). Purificación: El compuesto en bruto se purificó por usando gel se sílice malla 100-200 FCC eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones puras deseadas se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4S)-N5-(5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,822 mmol, rendimiento del 57,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 447,00 $[M+H]^+$.

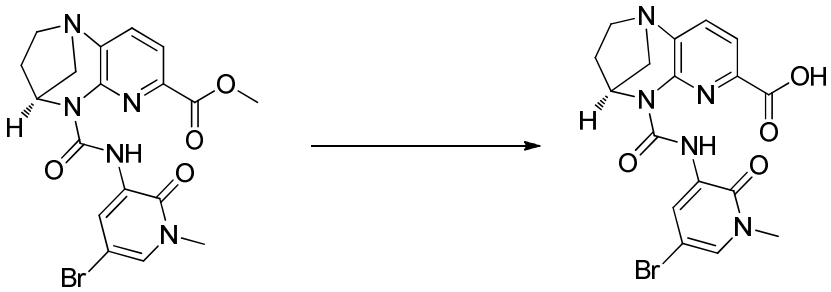
Síntesis de 5-((5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,5 g, 6,84 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) se añadió TEA (4,77 ml, 34,2 mmol) y trifosgeno (2,030 g, 6,84 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución de 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,389 g, 6,84 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 70 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por

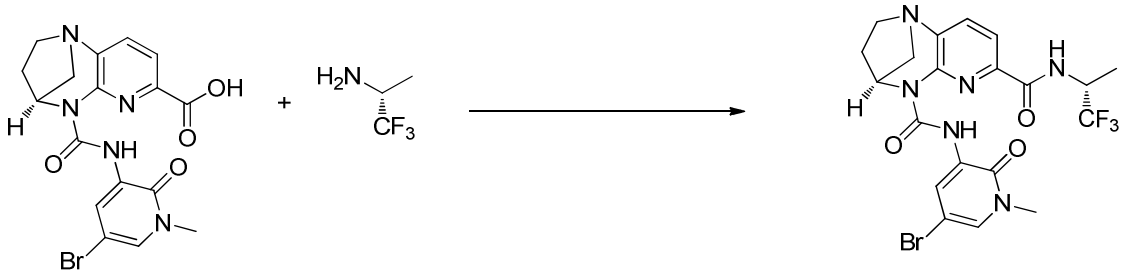
cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, eluyendo con MeOH al 2 % en DCM) para proporcionar 5-((5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,2 g, 2,72 mmol, rendimiento del 39,7 %) en forma de un compuesto en bruto pegajoso de color negro, CLEM (*m/z*): 449,96 $[M+2H]^+$

Síntesis de ácido (4S)-5-((5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



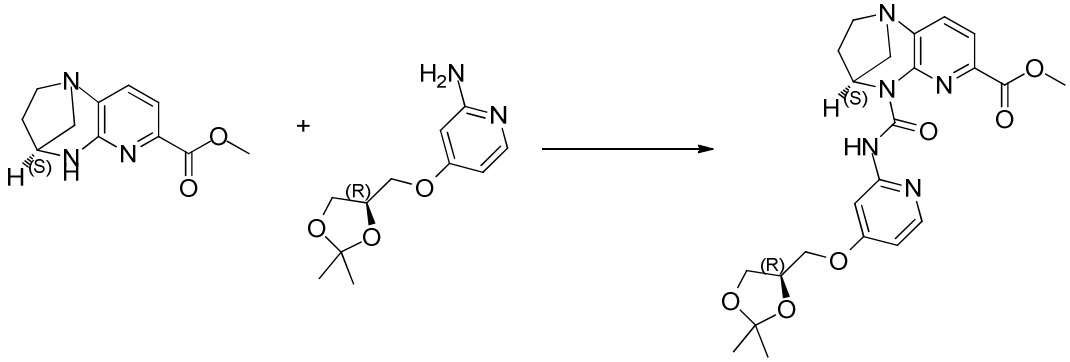
A una solución agitada de 5-((5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,2 g, 4,91 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) y agua (10 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,206 g, 4,91 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, Un sólido de color blanquecino precipitó. El sólido se filtró y se secó bien para proporcionar ácido (4S)-5-((5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,0 g, 2,152 mmol, rendimiento del 43,8 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 433,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (950 mg, 2,188 mmol) en piridina (20 ml) se añadió EDC (839 mg, 4,38 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió hidrocloruro de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (654 mg, 4,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó que el MP se había consumido y que se había formado un punto no polar. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un compuesto en bruto, el compuesto en bruto se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se agitó durante 10 min, un sólido precipitó. El sólido se filtró y se secó bien para proporcionar (4S)-N5-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (900 mg, 1,663 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 528,90 $[M+H]^+$.

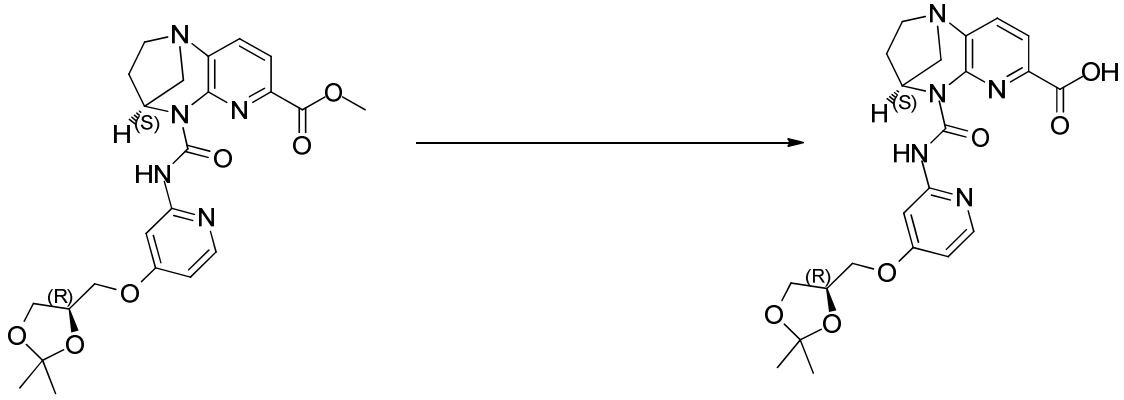
Síntesis de 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Se recogieron 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,25 g, 10,26 mmol), TEA (7,15 ml, 51,3 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a 0 ºC, la solución de color amarillo resultante se agitó durante 10 min a

temperatura ambiente. Después se añadió trifosgeno (3,05 g, 10,26 mmol) en una porción a 0 ºC. La suspensión de color amarillo resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La solución en THF (10 ml) de (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (2,301 g, 10,26 mmol) se añadió a la suspensión de color amarillo anterior a 0 ºC durante un periodo de 2 min. La suspensión de color amarillo resultante se calentó a 70 ºC durante 24 h. El progreso de reacción se controló por TLC, MeOH al 5 % en DCM, La TLC indicó la formación de múltiples puntos y el consumo completo del MP después de 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, MeOH al 5 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3,2 g, 6,09 mmol, rendimiento del 59,4 %) en forma de sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*): 470,19 $[M+H]^+$.

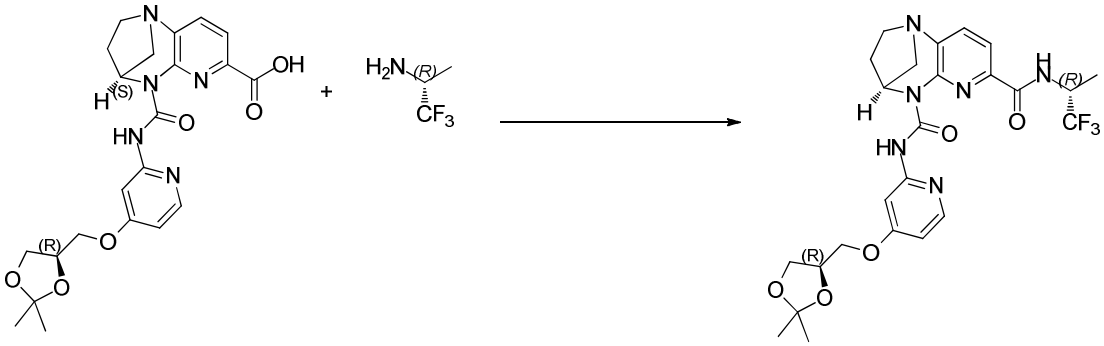
Síntesis de ácido (4S)-5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una suspensión agitada de 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,25 g, 4,79 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10,00 ml), metanol (10,00 ml) y agua (10 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió LiOH (0,574 g, 23,96 mmol) en agua (3 ml) durante un periodo de 2 min. La mezcla de reacción resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación de un nuevo punto polar. La masa de reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con 6 ml de agua, después se neutralizó con ácido cítrico saturado para llevar el pH a neutro. Durante el proceso, se precipitó un material de color blanquecino, se filtró al vacío y se secó para proporcionar un sólido de color blanco, que se trituró con éter dietílico (20 ml x 2) para proporcionar ácido (4S)-5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,8 g, 3,93 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 456,18 $[M+H]^+$.

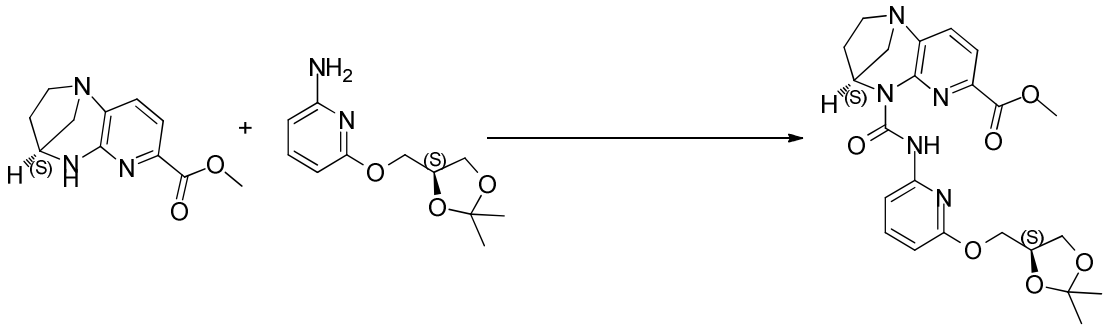
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se disolvió ácido (4S)-5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (800 mg, 1,756 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), la solución de color amarillo resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC durante 10 min. Después se añadió TEA (0,245 ml, 1,756 mmol) seguido de HATU (1336 mg, 3,51 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min a TA, se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (199 mg, 1,756 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP y un punto polar. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se precipitó un sólido de color pardo pálido, se filtró y se sometió a vacío para proporcionar el compuesto deseado, (4S)-N5-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-

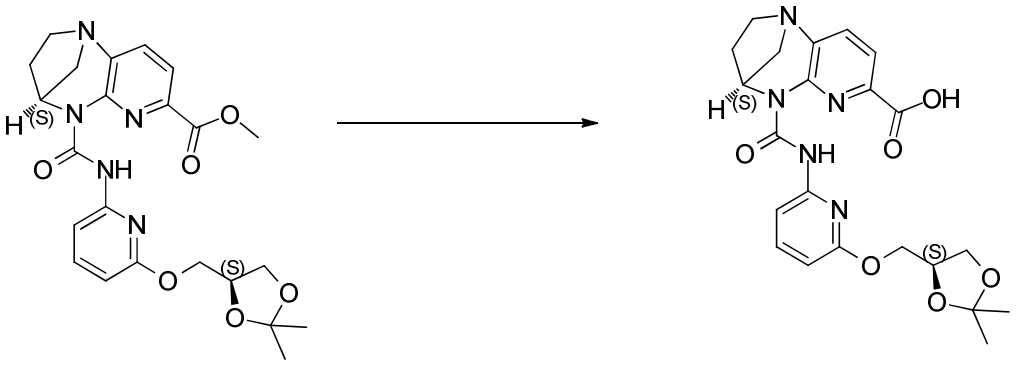
il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (300 mg, 0,541 mmol, rendimiento del 30,8 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 551,11 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-((6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



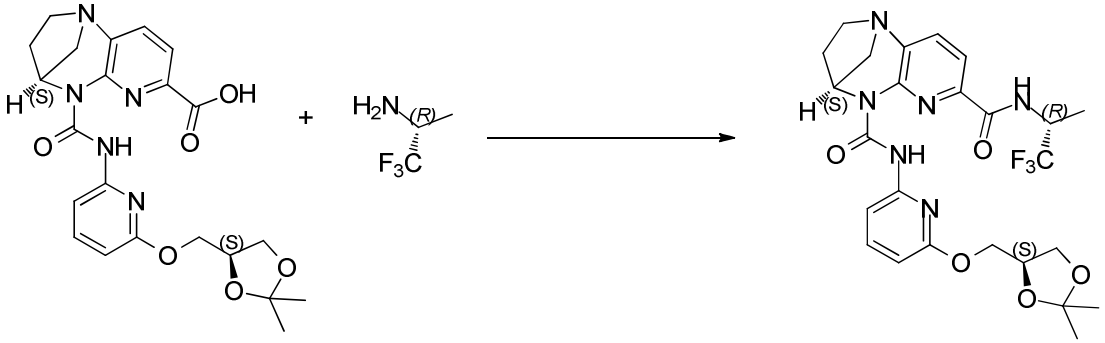
A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 4,56 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) se añadió trietilamina (3,81 ml, 27,4 mmol), trifosgeno (1,354 g, 4,56 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se añadió (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (1,227 g, 5,47 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) y el producto se eluyó con EtOAc al 80 %/Éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto 5-((6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 1,820 mmol, rendimiento del 39,9 %) en forma de un líquido de color pardo. CLEM (*m/z*): 469,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) y agua (25,00 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,161 g, 3,83 mmol), la reacción resultante madura se agitó a 25 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El material en bruto se usó directamente para la siguiente etapa, CLEM (*m/z*): 455,9 $[M+H]^+$.

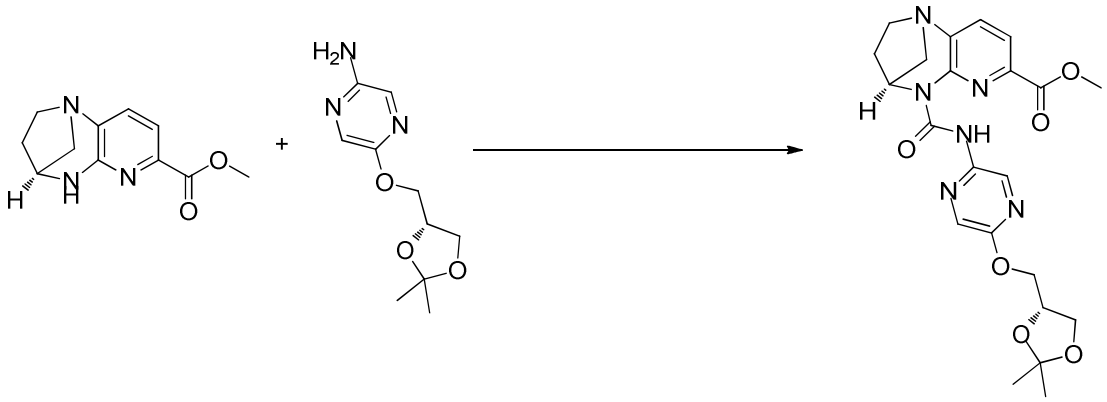
Síntesis de (4S)-N5-(6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una suspensión de ácido (4S)-5-((6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (0,5 g, 1,098 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) a 0 ºC se añadió HATU (0,626 g, 1,647 mmol) y DIPEA (0,192 ml, 1,098 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. A la mezcla de reacción anterior se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,149 g, 1,317 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x

50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (2x30 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) y el producto se eluyó con MeOH al 5 %/DCM. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto (4S)-N5-(6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (290 mg, 0,393 mmol, rendimiento del 35,8 %) en forma de un sólido de color amarillo, CLEM (*m/z*): 550,9 $[M+H]^+$.

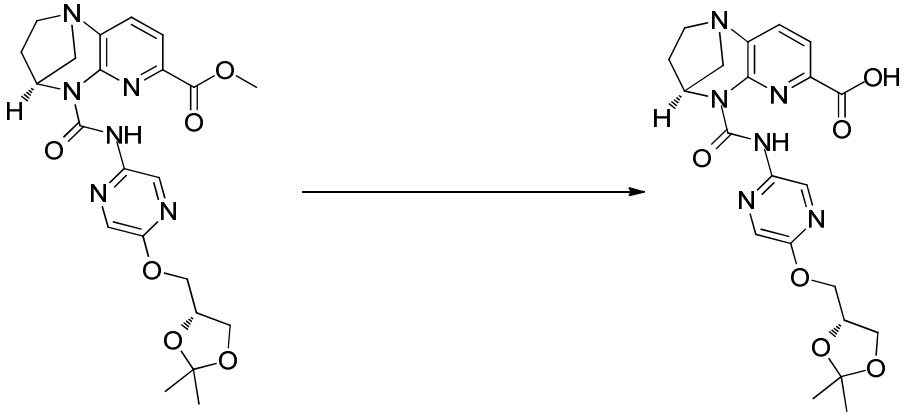
Síntesis de 5-((5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,0 g, 4,56 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (20 ml) se añadió trifosgeno (1,083 g, 3,65 mmol) y TEA (3,18 ml, 22,81 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (1,541 g, 6,84 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 ºC durante 18 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el MP se había consumido y que se había formado un punto no polar. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto pegajoso de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y

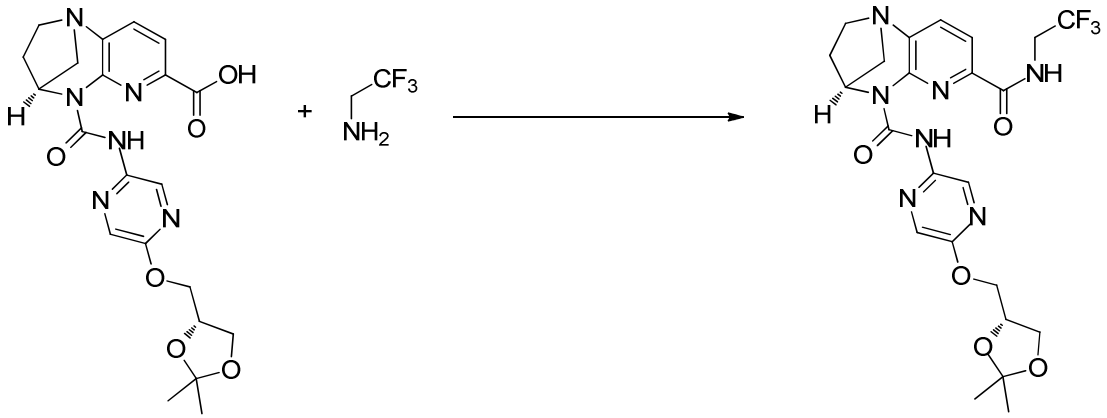
el compuesto se eluyó con MeOH al 3 % en DCM, las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 5-((5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,65 g, 3,44 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo, CLEM (*m/z*): 471,14 $[M+H]^+$

Síntesis de ácido (4S)-5-((5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



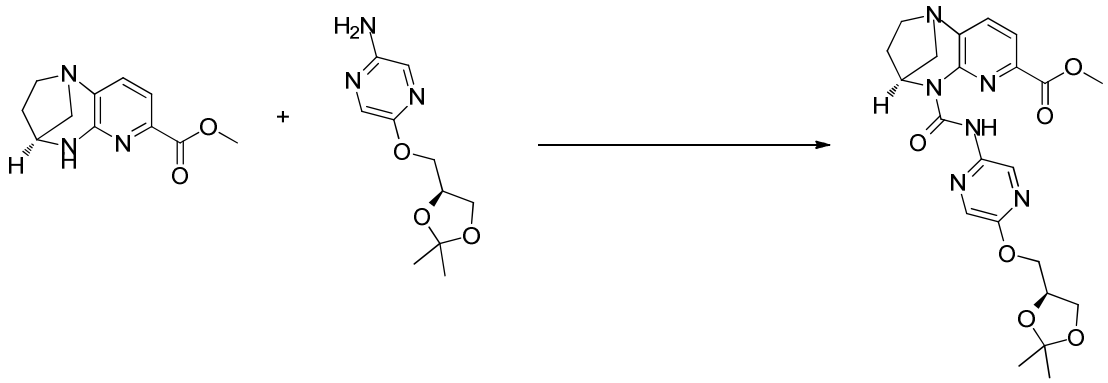
A una solución agitada de 5-((5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,4 g, 2,98 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) y agua (10 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,250 g, 5,95 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó que el MP se había consumido y se había formado un punto polar. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto, que se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico, un sólido se precipitó y este se filtró y se secó bien para proporcionar ácido (4S)-5-((5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,2 g, 2,437 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 457,06 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



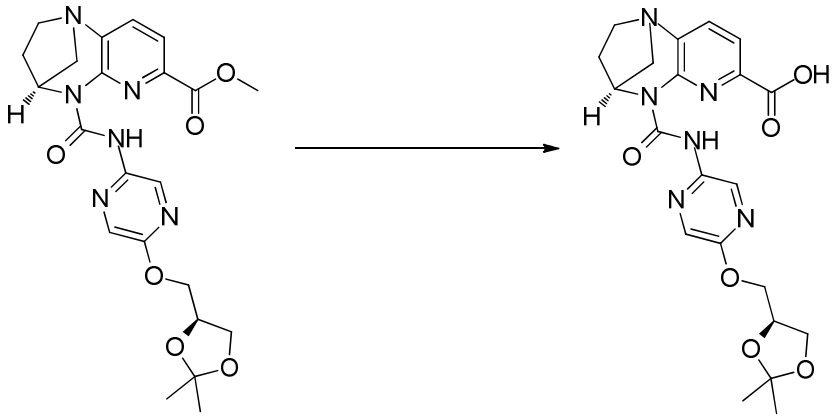
A una solución agitada de ácido (4S)-5-((5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,2 g, 2,63 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) se añadió HATU (1,499 g, 3,94 mmol) y TEA (1,099 ml, 7,89 mmol) a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (0,391 g, 3,94 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó que el MP se había consumido y que se había formado un punto no polar. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (30 ml), una solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y el compuesto deseado se eluyó con MeOH al 3 % en DCM, las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar (4S)-N5-(5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (520 mg, 0,962 mmol, rendimiento del 36,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 538,23 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-((5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



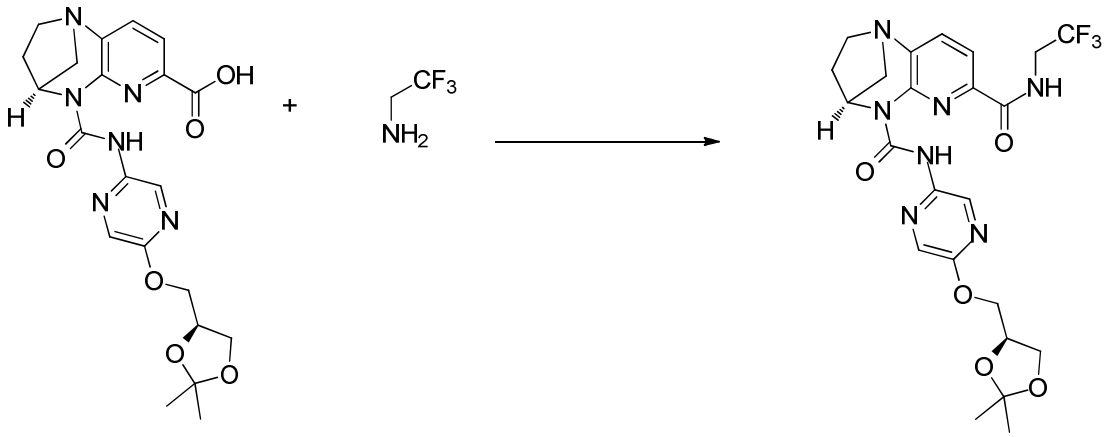
A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2 g, 9,12 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml), se añadió trifosgeno (2,71 g, 9,12 mmol) y se siguió de trietilamina (7,63 ml, 54,7 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió una solución de (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (2,055 g, 9,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido para formar un punto polar. La masa de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (100-200) y se eluyó con Hex/EtOAc. Fracciones recogidas: EtOAc al 70 % en éter de petróleo, el producto puro se eluyó, las fracciones de producto se concentraron para proporcionar 5-((5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,2 g, 4,57 mmol, rendimiento del 50,1 %), en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (*m/z*): 471,23 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2 g, 4,25 mmol), en tetrahidrofurano (THF) (20 ml), agua (20 ml), agitada a temperatura ambiente, se añadió LiOH (0,305 g, 12,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido. El THF se concentró al vacío y se enfrió a 0 ºC, se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico para obtener un sólido. El sólido se filtró y se secó para proporcionar ácido (4S)-5-((5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,8 g, 2,96 mmol, rendimiento del 69,6 %) en forma de un sólido de color pardo claro, CLEM (*m/z*): 457,0 $(M+H)^+$.

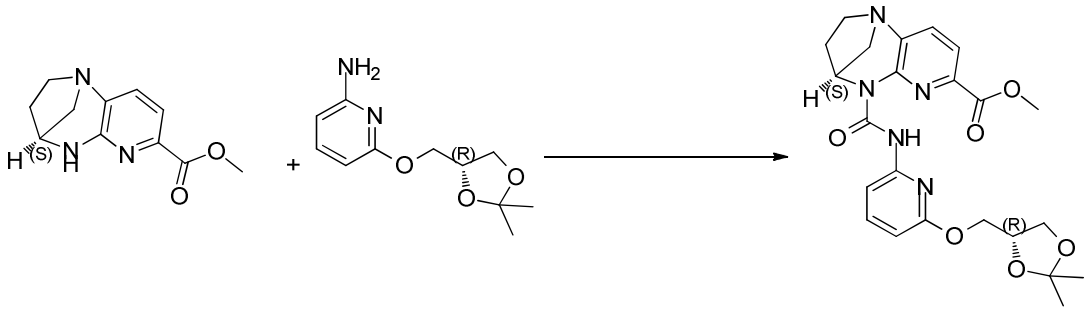
Síntesis de (4S)-N5-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una suspensión de 2,2,2-trifluoroetanamina (260 mg, 2,63 mmol) en N,N-

dimetilformamida (DMF) (5 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió DIPEA (1,531 ml, 8,76 mmol), HATU (1333 mg, 3,51 mmol), la masa de reacción se agitó durante 15 minutos a ta. A esto se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (260 mg, 2,63 mmol) a ta. La masa de reacción se agitó a ta durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido para formar un punto no polar. La masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto en forma de un compuesto pegajoso de color pardo claro. El producto en bruto se añadió a una columna combiflash (24 g) y se eluyó con DCM/MeOH. Fracciones recogidas: Metanol al 3 % en DCM, el producto se eluyó. Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar (4S)-N5-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,582 mmol, rendimiento del 33,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 538,15 $(M+H)^+$.

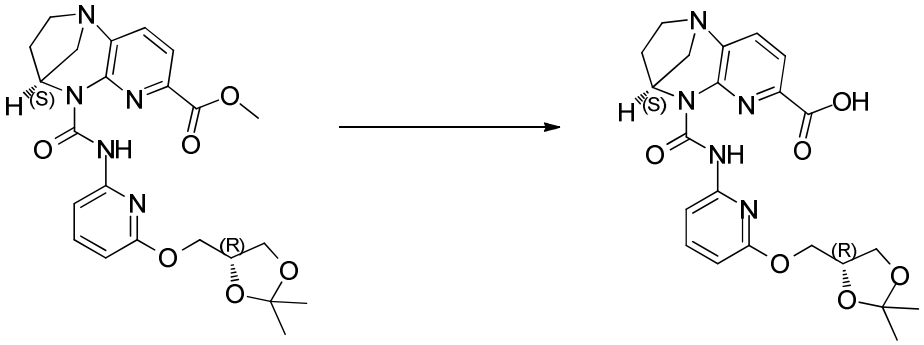
Síntesis de 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (0,7 g, 3,19 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) se añadió trietilamina (2,67 ml, 19,16 mmol), trifosgeno (0,947 g, 3,19 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se añadió (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (1,432 g, 6,39 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para

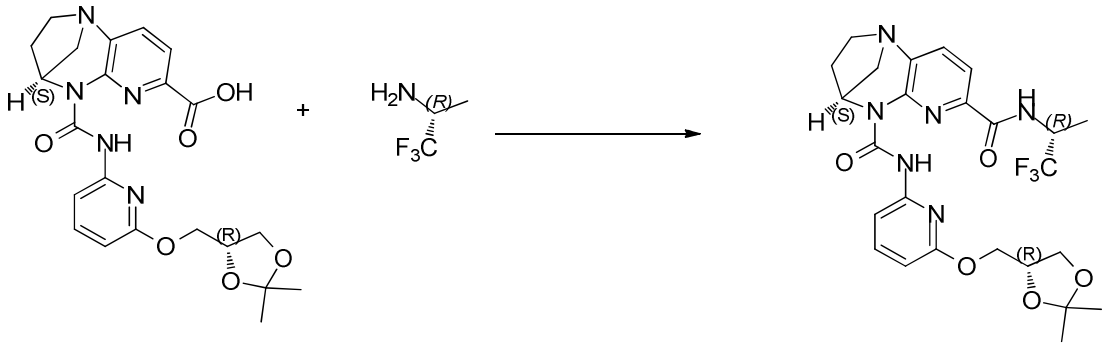
obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) y el producto se eluyó con EtOAc al 90 %/éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener un producto puro, 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (680 mg, 1,304 mmol, rendimiento del 40,8 %) en forma de un líquido de color pardo. CLEM (*m/z*): 470,19 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



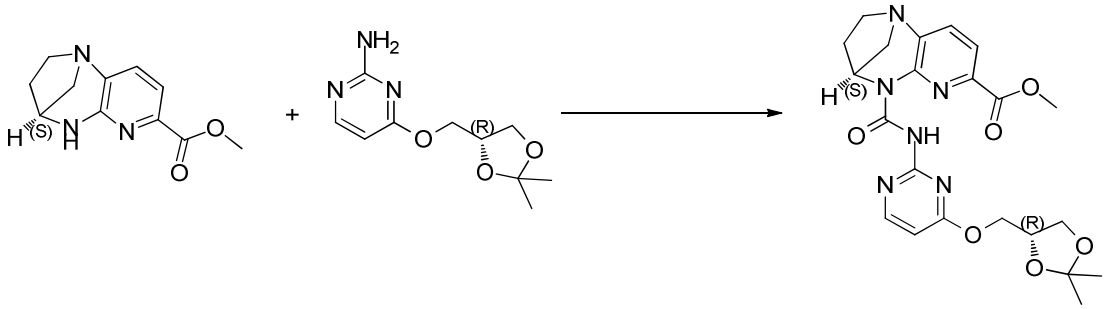
A una solución de 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (0,65 g, 1,384 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) y agua (25,00 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,087 g, 2,077 mmol) la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El material en bruto se usó directamente para la siguiente etapa, CLEM (*m/z*): 456,22 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una suspensión de ácido (4S)-5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (0,48 g, 1,054 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) a 0 ºC se añadió HATU (0,601 g, 1,581 mmol) y DIPEA (0,184 ml, 1,054 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. A la mezcla de reacción anterior se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,143 g, 1,265 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (2x30 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) y el producto se eluyó con MeOH al 5 %/DCM. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto (4S)-N5-(6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (430 mg, 0,745 mmol, rendimiento del 70,7 %) en forma de un líquido de color pardo, CLEM (*m/z*): 551,39 $(M+H)^+$.

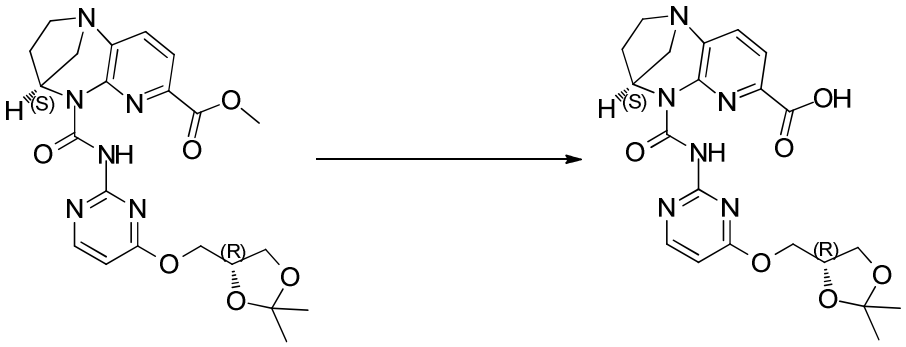
Síntesis de 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato

de (4S)-metilo (0,5 g, 2,281 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió trietilamina (1,907 ml, 13,68 mmol), trifosgeno (0,677 g, 2,281 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se añadió (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (1,027 g, 4,56 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) y el producto se eluyó con EtOAc al 80 %/éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener un producto puro, 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (540 mg, 0,797 mmol, rendimiento del 34,9 %) en forma de un líquido de color pardo, CLEM (*m/z*): 471,00 $(M+H)^+$.

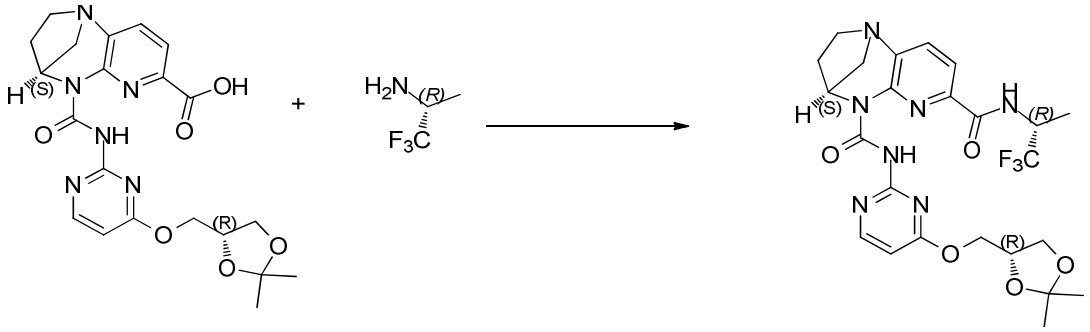
Síntesis de ácido (4S)-5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (540 mg, 1,148 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y agua (15,00 ml) se añadió hidróxido de litio (55,0 mg, 2,296 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El material en bruto se usó directamente para la siguiente etapa, CLEM (*m/z*): 457,20 $(M+H)^+$.

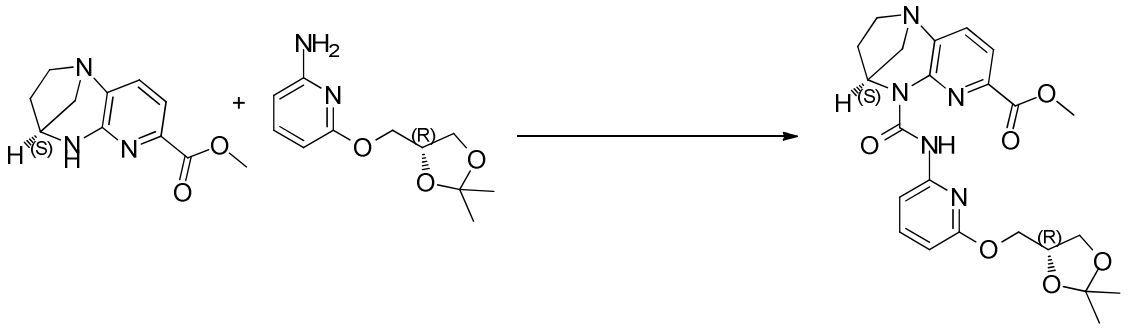
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-

((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



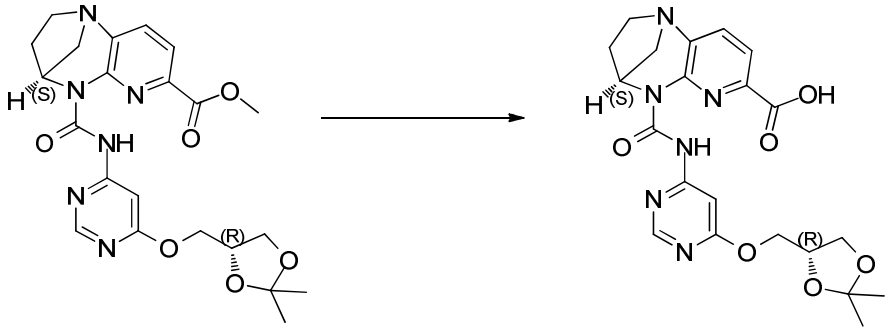
A una solución de ácido (4S)-5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (0,5 g, 1,095 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) a 0 ºC se añadió HATU (0,625 g, 1,643 mmol) y DIPEA (0,191 ml, 1,095 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. A la mezcla de reacción anterior se añadió hidrocloruro de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,197 g, 1,314 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (2x30 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) y el producto se eluyó con MeOH al 5 %/CDCM. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener un producto, (4S)-N5-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (320 mg, 0,462 mmol, rendimiento del 42,2 %) en forma de un líquido de color pardo, CLEM (*m/z*): 552,30 $(M+H)^+$.

Síntesis de 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (0,7 g, 3,19 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (12 ml) se añadió trietilamina (2,67 ml, 19,16 mmol), trifosgeno (0,947 g, 3,19 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se añadió (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina (1,438 g, 6,39 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) y el producto se eluyó con MeOH al 5 %/DCM. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (680 mg, 0,998 mmol, rendimiento del 31,3 %) en forma de un líquido de color pardo, CLEM (*m/z*): 471,2 $(M+H)^+$.

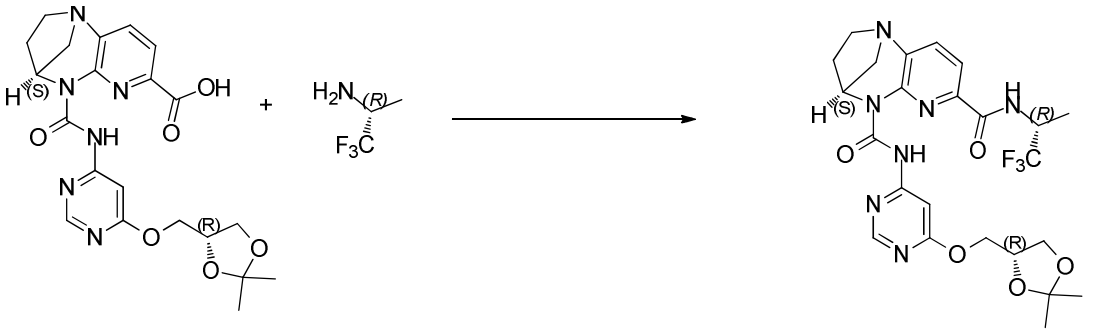
Síntesis de ácido (4S)-5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (0,65 g, 1,382 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y agua (15,00 ml) se

añadió hidróxido de litio (0,066 g, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El material en bruto se usó directamente para la siguiente etapa, CLEM (*m/z*): 457,00 $(M+H)^+$.

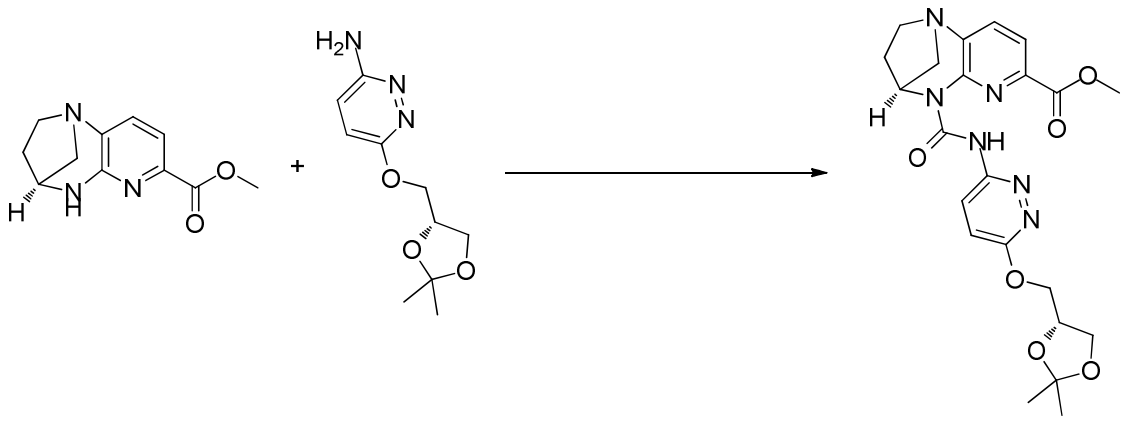
Síntesis de (4S)-N5-(6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de ácido (4S)-5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (0,7 g, 1,534 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25 ml) a 0 ºC se añadió HATU (0,875 g, 2,300 mmol) y DIPEA (0,804 ml, 4,60 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. A la mezcla de reacción anterior se añadió hidrocloruro de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,275 g, 1,840 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (2x30 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) y el producto se eluyó con MeOH al 5 %/DCM. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto (4S)-N5-(6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (580 mg, 0,642 mmol, rendimiento del 41,9 %) en forma de un líquido de color pardo, CLEM (*m/z*): 552,36 $(M+H)^+$.

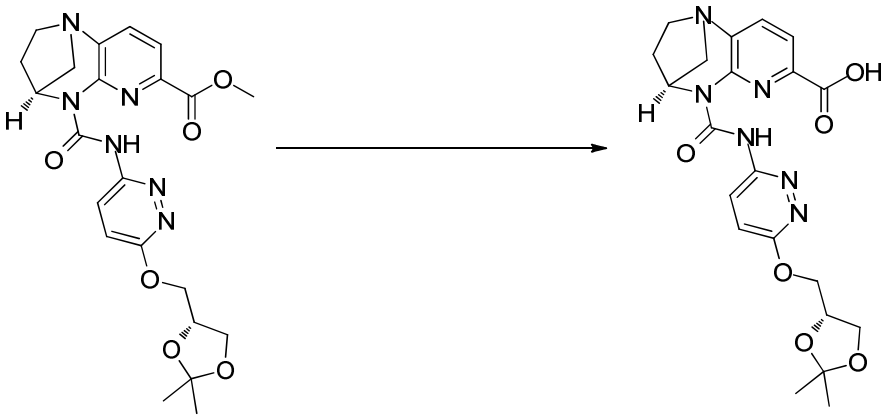
Síntesis de 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)carbamoil)-

2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



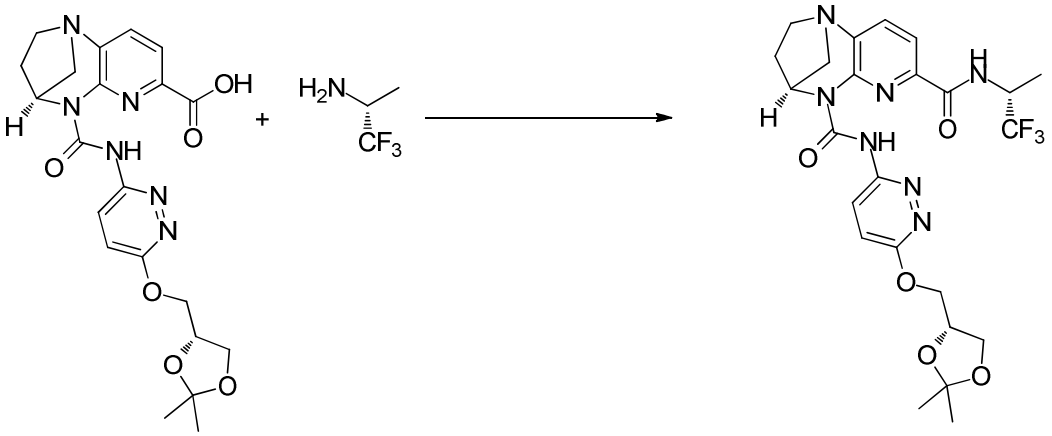
A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2 g, 9,12 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió trifosgeno (2,71 g, 9,12 mmol) seguido de TEA (6,36 ml, 45,6 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió una solución de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-amina (3,08 g, 13,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (30 ml) y acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto obtenido se purificó mediante una columna usando sílice (malla 100-200); (acetato de etilo al 1-80 %/éter de petróleo como eluyente). Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida para obtener 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,5 g, 2,91 mmol, rendimiento del 31,9 %), CLEM (*m/z*) 471,19 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



En una solución agitada de 5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,5 g, 3,19 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y agua (8 ml). A esta se añadió LiOH (0,153 g, 6,38 mmol) a TA, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se destiló de la mezcla de reacción por completo a presión reducida para obtener un sólido. El sólido obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional, CLEM (*m/z*) 457,1 $(M+H)^+$.

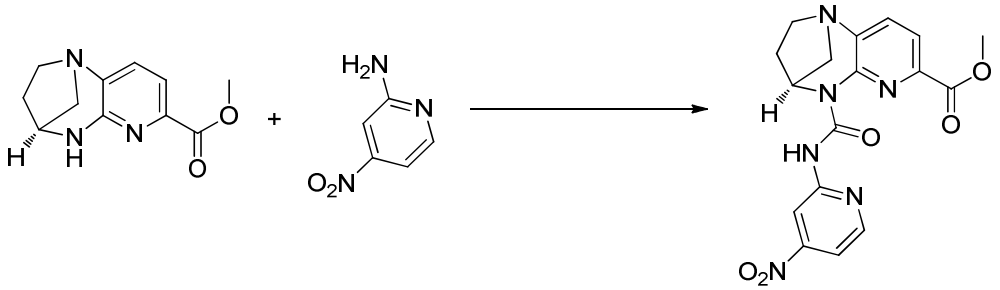
Síntesis de (4S)-N5-(6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de ácido (4S)-5-((6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (700 mg, 1,534 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) agitada en una atmósfera de

nitrógeno a temperatura ambiente se añadió HATU (583 mg, 1,534 mmol) y DIPEA (0,402 ml, 2,300 mmol), A esta se añadió hidrocloruro de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (229 mg, 1,534 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con 2 x 25 ml de agua y se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto obtenido se purificó mediante una columna usando sílice (malla 100-200; acetato de etilo al 1-70 % en éter de petróleo como un agente de elusión). Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida para proporcionar (4S)-N5-(6-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (300 mg, 0,450 mmol, rendimiento del 29,3 %) en forma de un líquido de color amarillo, CLEM (*m/z*) 552,45 $(M+H)^+$.

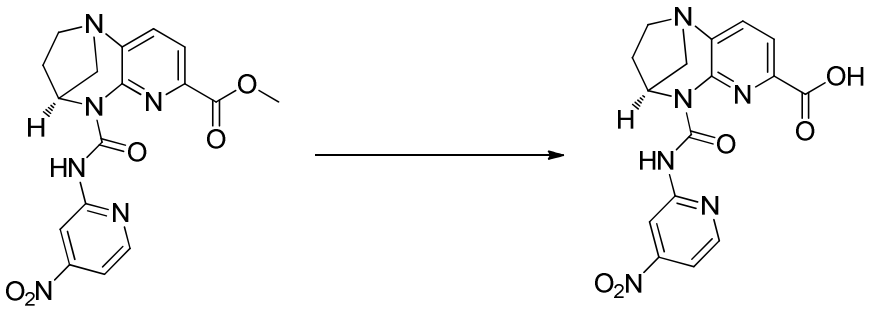
Síntesis de 5-((4-nitropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Se añadió trifosgeno (5,41 g, 18,24 mmol) a una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (4 g, 18,24 mmol) y TEA (15,26 ml, 109 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (120 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min y se añadió 4-nitropiridin-2-amina (7,61 g, 54,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó 6 h a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó por completo a presión reducida y se repartió entre agua (60 ml) y diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un material en bruto, en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (50 ml), después a este se añadió gel de sílice (100-200) y el producto se

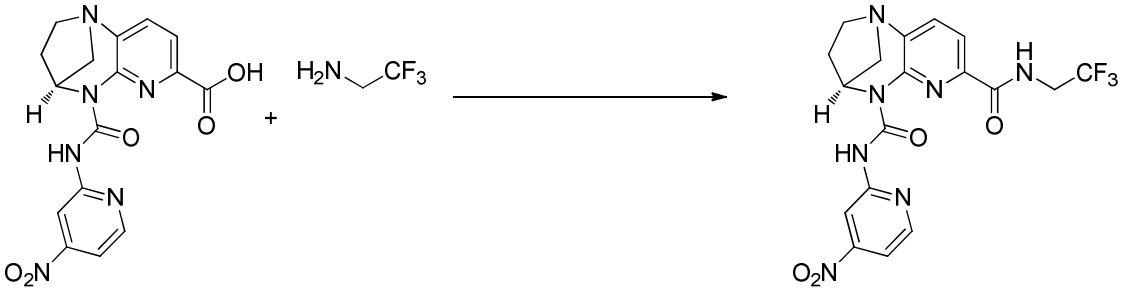
eluyó con acetato de etilo al 90-95 % (gradiente) en hexano para proporcionar el compuesto puro 5-((4-nitropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (4,8 g, 10,03 mmol, rendimiento del 55,0 %) en forma de un sólido de color amarillo, CLEM (*m/z*): 384,90 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((4-nitropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



Se añadió $LiOH.H_2O$ (0,598 g, 24,98 mmol) en agua (10 ml) a una solución agitada de 5-((4-nitropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (4,8 g, 12,49 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 26 ºC durante 2 h. El disolvente (THF) se retiró a presión reducida y se diluyó con agua y se acidificó con ácido cítrico saturado (pH;5-6) a 0 ºC y se agitó durante 15 min. El sólido resultante se filtró a través de un embudo Büchner, y se secó al vacío para obtener ácido (4S)-5-((4-nitropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (3,8 mg, 9,34 µmol, rendimiento del 0,075 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 371,21 $[M+H]^+$.

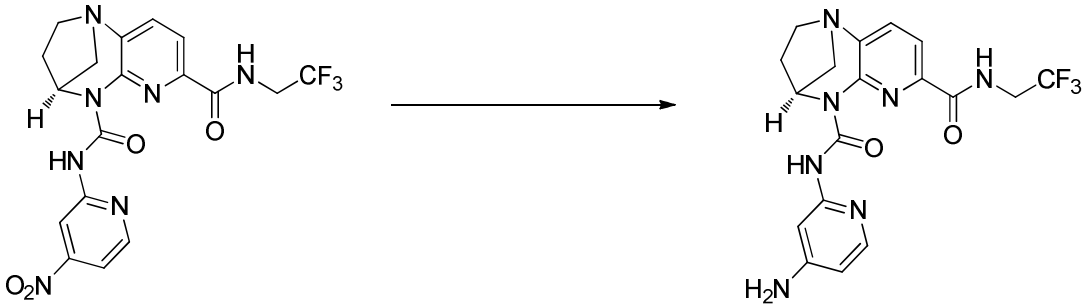
Síntesis de (4S)-N5-(4-nitropiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se añadió DIPEA (8,96 ml, 51,3 mmol) a una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-nitropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-

carboxílico (3,8 g, 10,26 mmol), hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (2,086 g, 15,39 mmol) y HATU (5,85 g, 15,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 26 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo (100 ml) y DCM (2 X 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (50 ml), después a este se añadió alúmina neutra y el producto se eluyó con acetato de etilo al 50-55 % en hexano para proporcionar el compuesto puro (4S)-N5-(4-nitropiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (3,3 g, 5,80 mmol, rendimiento del 56,5 %). Eluyente de TLC: acetato de etilo al 100 %, R_f-0,2; UV activo). CLEM (*m/z*): 452,06 $[M+H]^+$.

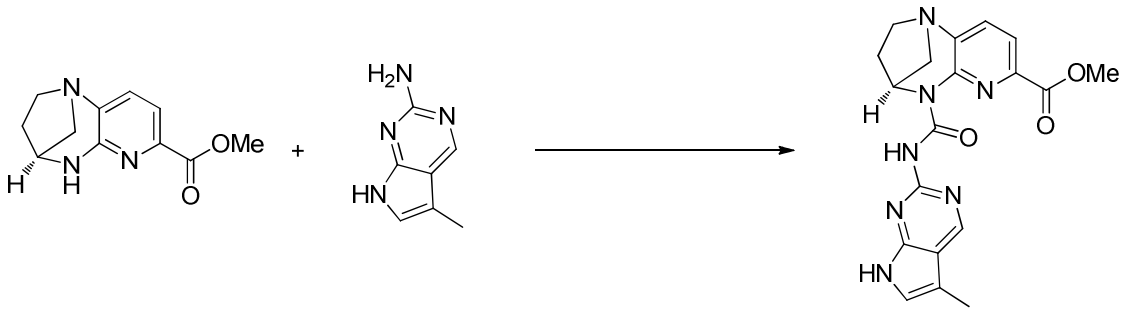
Síntesis de (4S)-N5-(4-aminopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de (4S)-N5-(4-nitropiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (3,3 g, 7,31 mmol) en Etanol (40 ml) se añadió Pd/C (0,156 g, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 26 ºC durante 16 h. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a análisis. La CLEM del material en bruto mostró un 93 % de la masa deseada. Se usó para la siguiente etapa, CLEM (*m/z*): 422,23 $[M+H]^+$.

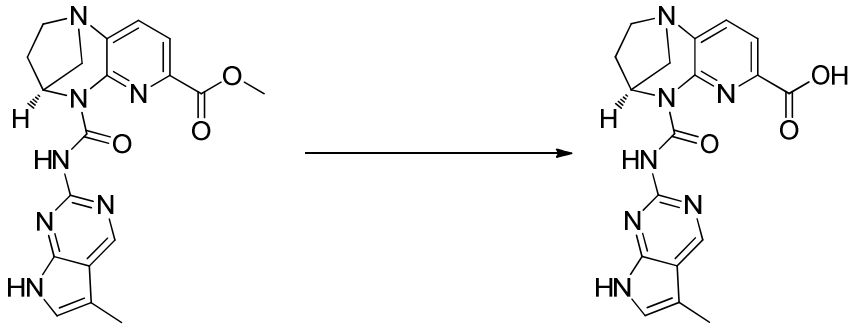
Síntesis de 5-((5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-

1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



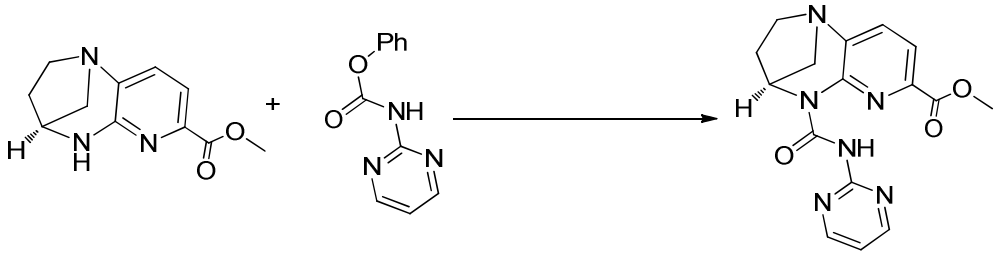
A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,0 g, 4,56 mmol), trifosgeno (1,354 g, 4,56 mmol) y TEA (3,81 ml, 27,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió 5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (2,027 g, 13,68 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 65 ºC y el progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un material en bruto. El producto en bruto se purificó mediante GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: MeOH, el producto se eluyó a 50 % de MeOH en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar 5-((5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (700 mg, 1,714 mmol, rendimiento del 37,6 %). Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,3; UV activo y CLEM (*m/z*): 394,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



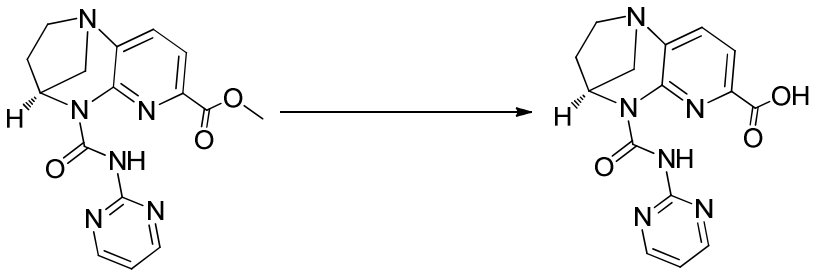
A una solución de 5-((5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (600 mg, 1,525 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml), se añadió agua (6 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió una solución de hidróxido de litio (73,1 mg, 3,05 mmol) en agua (2 ml). La reacción se agitó a 28 ºC durante 4 h y el progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se evaporó, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N (pH;4-5) a 0 ºC. El sólido se filtró, se secó al vacío para proporcionar ácido (4S)-5-((5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,307 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 379,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(pirimidin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



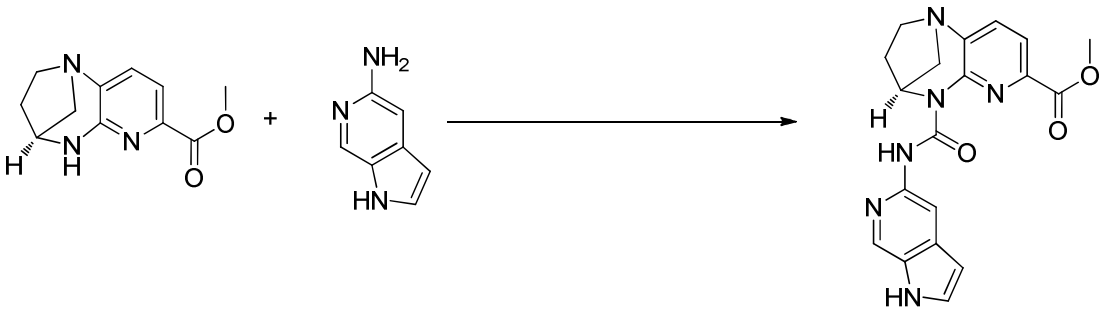
Una mezcla de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (4 g, 18,24 mmol), pirimidin-2-ilcarbamato de fenilo (7,85 g, 36,5 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (70 ml) se cargaron en 250 ml de un tubo cerrado herméticamente. Se añadió DMAP (5,57 g, 45,6 mmol) a la mezcla, la mezcla de reacción resultante se agitó a 70 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido. La masa de reacción se concentró al vacío para obtener un material en bruto en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH. Fracciones recogidas: Metanol al 2 % en DCM, el producto se eluyó. Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar 5-(pirimidin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (5 g, 10,28 mmol, rendimiento del 56,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 341,0 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-(pirimidin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



Una mezcla de 5-(pirimidin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (5 g, 14,69 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) y agua (25 ml), se añadió LiOH (0,704 g, 29,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y que se había formado un nuevo punto polar. La masa de reacción se concentró al vacío para retirar THF, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a ácido usando HCl 2 M. El sólido obtenido se filtró y se lavó con éter de petróleo (100 ml) y se secó a alto vacío para obtener ácido (4S)-5-(pirimidin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (4 g, 12,14 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 327,16 $(M+H)^+$.

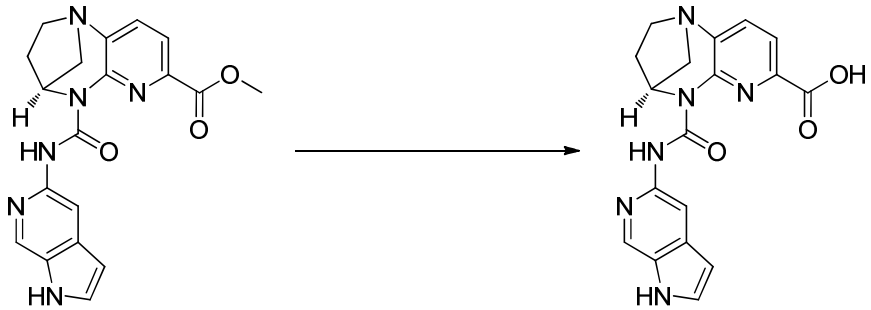
5-((1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 4,56 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (45 ml) se añadió trietilamina (3,81 ml, 27,4 mmol) y trifosgeno (1,354 g, 4,56 mmol) a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 28 ºC y se añadió 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina (1,518 g, 11,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 65 ºC. El progreso de reacción

se controló por TLC. El disolvente se retiró a presión reducida, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), una solución saturada de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. (Eluyente de TLC: acetato de etilo al 100 %: F_r-0,2; UV activo). El compuesto en bruto se disolvió en diclorometano (10 ml). Se añadió alúmina neutra al compuesto en bruto y se purificó por cromatografía en columna. El producto se eluyó con acetato de etilo al 80-85 % en hexano. Las fracciones recogidas se evaporaron a presión reducida para obtener 5-((1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 2,297 mmol, rendimiento del 50,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 379,08 $[M+H]^+$.

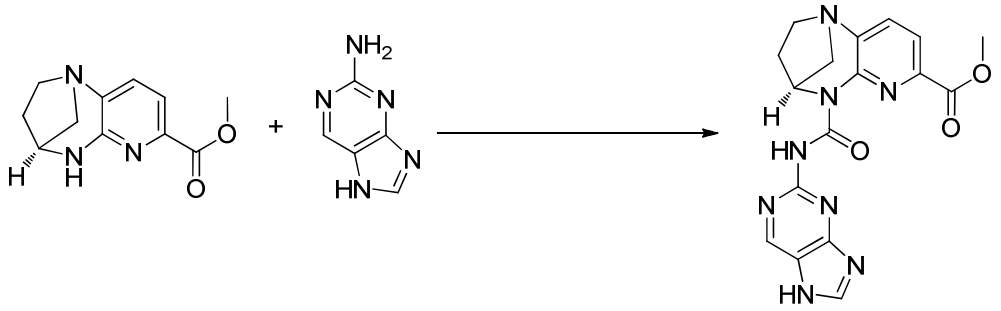
Síntesis de ácido (4S)-5-((1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



Se añadió $LiOH.H_2O$ (114 mg, 4,76 mmol) en agua (10 ml) a una solución agitada de 5-((1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 2,379 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 4 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida y se acidificó con una solución 1 N de HCl (hasta pH: 5-6). La mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida y se codestiló con tolueno (40 ml) para proporcionar el producto, ácido (4S)-5-((1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,379 mmol, rendimiento del 58,0 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*): 364,9 $[M+H]^+$.

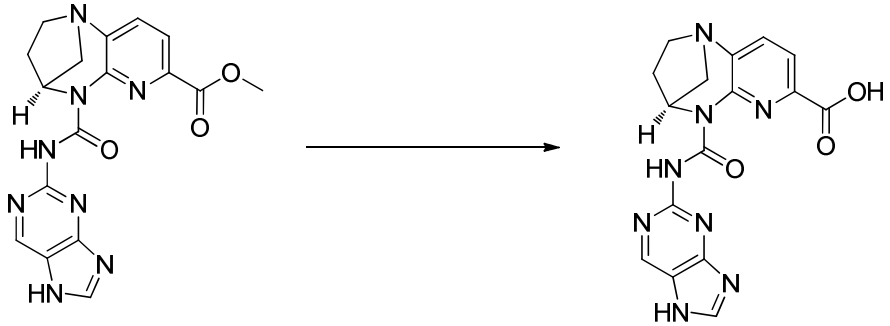
Síntesis de 5-((7H-purin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-

b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,0 g, 4,56 mmol), se añadió trifosgeno (1,354 g, 4,56 mmol) y TEA (3,81 ml, 27,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió 7H-purin-2-amina (1,849 g, 13,68 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 65 ºC y el progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un material en bruto. El producto en bruto se purificó mediante GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó a 35 % de MeOH en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar 5-((7H-purin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (250 mg, 0,632 mmol, rendimiento del 13,86 %), CLEM (*m/z*): 381,9 $[M+H]^+$.

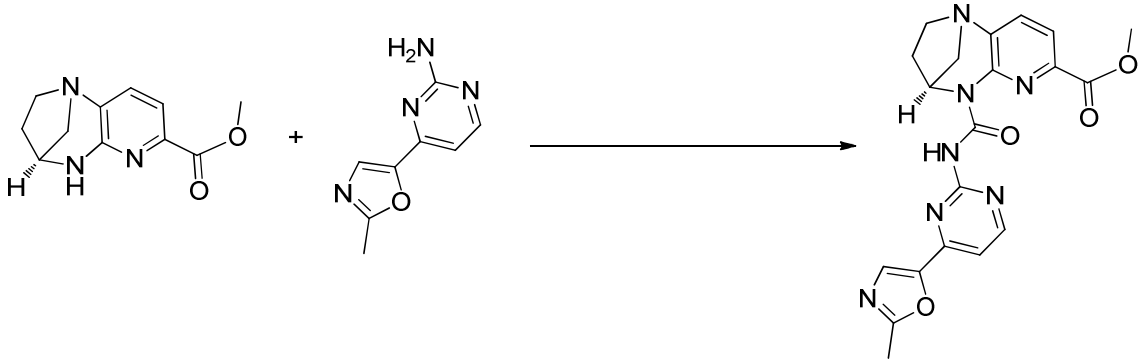
Síntesis de ácido (4S)-5-((7H-purin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((7H-purin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-

b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (250 mg, 0,657 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml), se añadió agua (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (55,2 mg, 1,315 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó a 28 ºC durante 4 h y el progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se evaporó, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N (pH;5-6) a 0 ºC. La capa acuosa se evaporó a presión reducida, el material en bruto se purificó por GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó a 50 % de MeOH en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó para proporcionar ácido (4S)-5-((7H-purin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (200 mg, 0,486 mmol, rendimiento del 74,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 367,0 $[M+H]^+$.

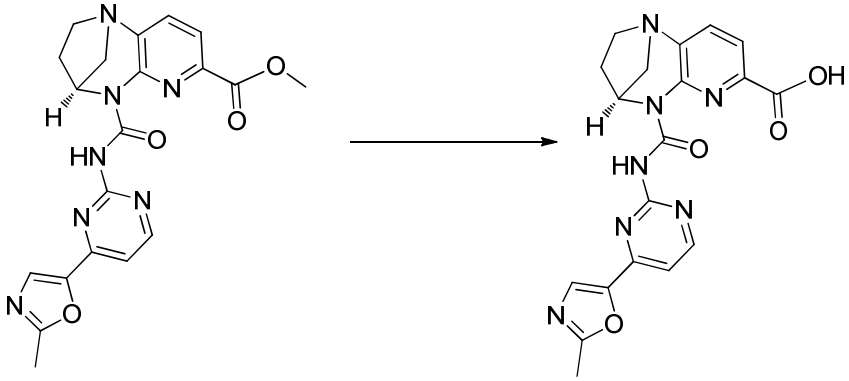
Síntesis de 5-((4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,4 g, 6,39 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml), se añadieron trifosgeno (1,516 g, 5,11 mmol) y trietilamina (5,34 ml, 38,3 mmol) y se agitó durante 30 min. Después de 30 min, se añadió 4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-amina (1,125 g, 6,39 mmol) y la reacción se mantuvo a 90 ºC durante 16 h en una condición de atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml), acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida para obtener el sólido de color pardo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, EtOAc al 50 % en éter de petróleo). La columna se eluyó con un

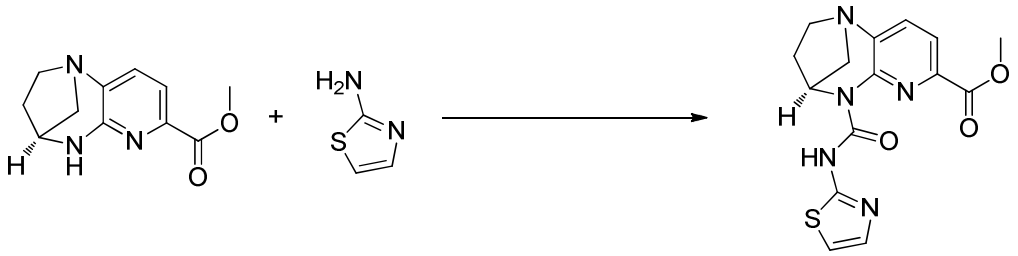
gradiente de EtOAc en Hexano. El compuesto deseado se eluyó con EtOAc al 50 % en hexano. Las fracciones que contenían compuesto puro se concentraron a presión reducida para proporcionar el 5-((4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 1,906 mmol, rendimiento del 29,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 422,16 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



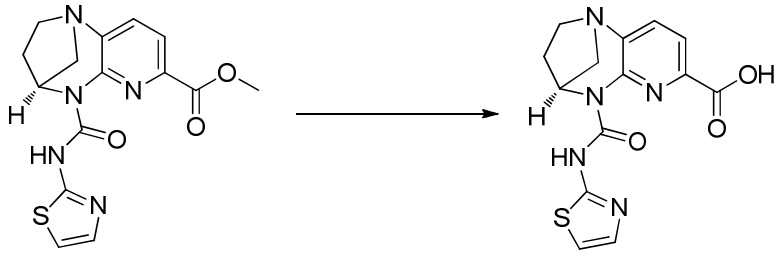
A una solución agitada de 5-((4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 2,373 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (30 ml) y agua (10 ml), se añadió hidróxido de litio (0,057 g, 2,373 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto polar y el consumo total de material de partida. El THF se evaporó completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 2). El pH de la capa acuosa se ajustó a ácido usando ácido cítrico, no se precipitó sólido. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto puro deseado, ácido (4S)-5-((4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,151 mmol, rendimiento del 48,5 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 408,45 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (200 mg, 0,912 mmol) y TEA (0,763 ml, 5,47 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) se añadió trifosgeno (271 mg, 0,912 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se añadió tiazol-2-amina (137 mg, 1,368 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC, la mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (2x 25 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto. El producto en bruto se purificó mediante GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó a 25 % de ACN en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM, la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar 5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (100 mg, 0,239 mmol, rendimiento del 26,2 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 346,01 $[M+H]^+$.

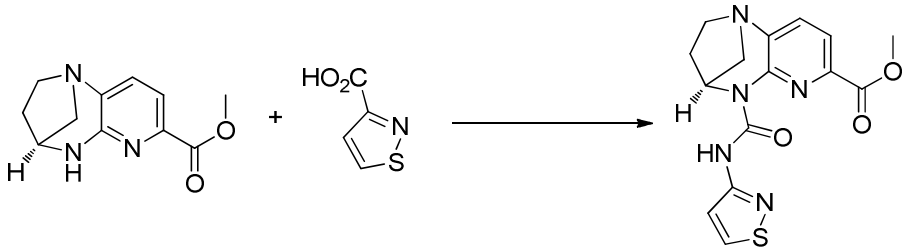
Síntesis de ácido (4S)-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (100 mg, 0,290 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH (10,40 mg, 0,434 mmol).

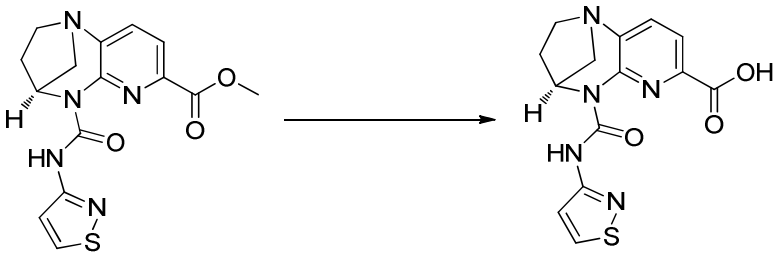
La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 28 ºC. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar un residuo en bruto y se acidificó con una solución ac. de HCl (5 ml). La solución acuosa se extrajo con DCM (20 ml). La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto. El producto en bruto se lavó con éter dietílico para proporcionar ácido (4S)-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (50 mg, 0,150 mmol, rendimiento del 51,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 332,09 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(isotiazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



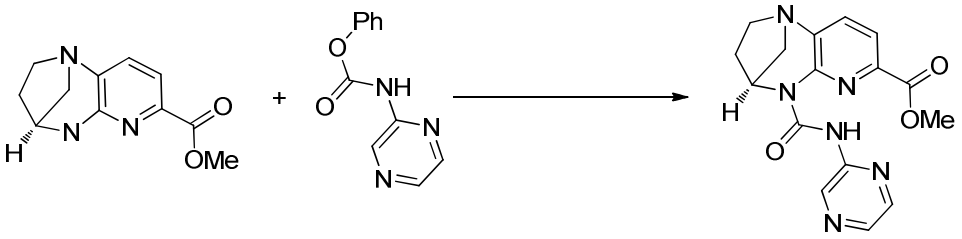
Procedimiento: A una solución agitada de ácido isotiazol-3-carboxílico (700 mg, 5,42 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) se añadió TEA (0,756 ml, 5,42 mmol) y DPPA (1,032 ml, 5,42 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 28 ºC. Se añadió 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (832 mg, 3,79 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC y se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (2 x 50 ml). La capa de EtOAc se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un material en bruto, en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, eluyente B al 45 % en A). Las fracciones combinadas se evaporaron y se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM, la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar 5-(isotiazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo puro (500 mg, 1,374 mmol, rendimiento del 25,4 %) en forma de un sólido de color amarillo, CLEM (*m/z*): 346,01 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-(isotiazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-(isotiazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (400 mg, 1,158 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH (41,6 mg, 1,737 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 28 ºC. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar un residuo en bruto y se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico (10 ml). La solución acuosa se extrajo con DCM (20 ml). La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto. El producto en bruto se lavó con éter dietílico para proporcionar ácido (4S)-5-(isotiazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico
(350 mg, 0,462 mmol, rendimiento del 39,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 332,34 $[M+H]^+$.

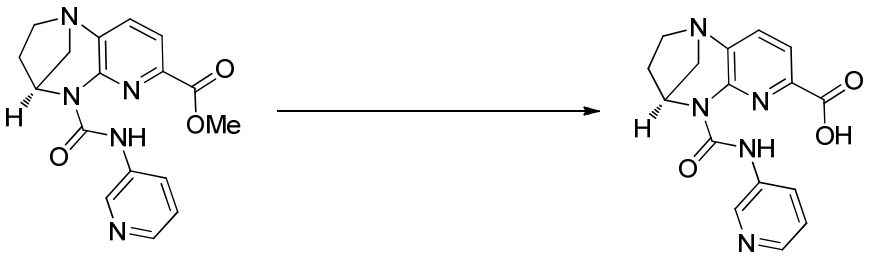
Síntesis de 5-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,7 g, 7,75 mmol), piridin-3-ilcarbamato de fenilo (4,15 g, 19,39 mmol) en tetrahidrofurano(THF) (50 ml) se añadió DMAP (2,368 g, 19,39 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, está mostró la ausencia de material de partida y la formación de un nuevo punto), la masa de reacción se concentró para obtener el compuesto en bruto en

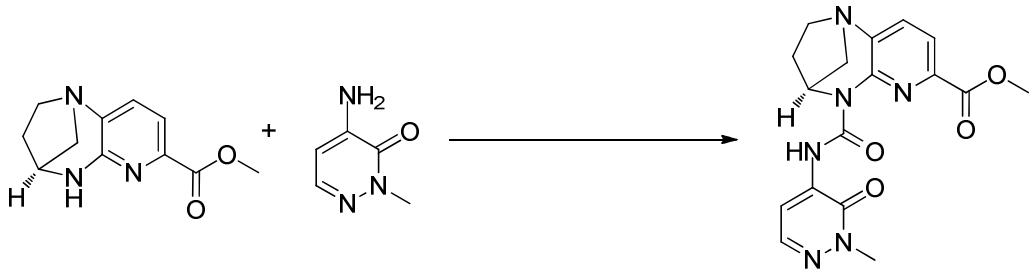
forma de un líquido de color pardo pálido. Purificación: El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, MeOH al 3 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado, 5-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2 g, 4,66 mmol, rendimiento del 60,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 340,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



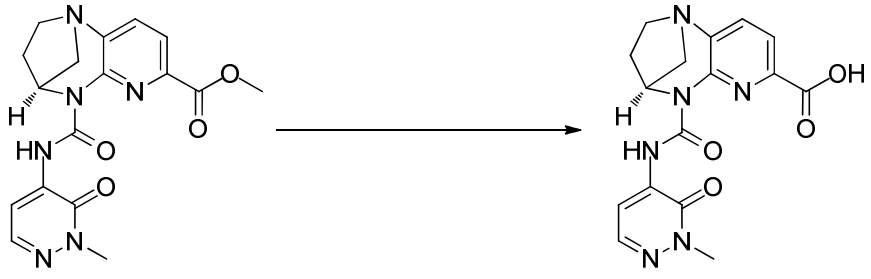
A una solución de 5-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,00 g, 5,89 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió agua (10 ml), seguido de LiOH (0,282 g, 11,79 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, esta mostró la ausencia de material de partida y un nuevo punto polar), La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el sólido obtenido se disolvió en agua (20 ml) y pH se ajustó a 5 con HCl 1 N para obtener un precipitado, que se filtró y se secó para proporcionar el compuesto puro, ácido (4S)-5-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,8 g, 5,49 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*): 326,09 $(M+H)^+$.

Síntesis de 5-((2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Se añadió trifosgeno (1,354 g, 4,56 mmol) a una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 4,56 mmol) y TEA (3,81 ml, 27,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se añadió 4-amino-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,712 g, 13,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC, la mezcla de reacción se repartió entre agua (2 ml) y EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un material en bruto. El producto en bruto se purificó mediante GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó a 35 % de ACN en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar 5-((2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 2,92 mmol, rendimiento del 63,9 %) en forma de un sólido de color amarillo, CLEM (*m/z*): 371,00 $(M+H)^+$.

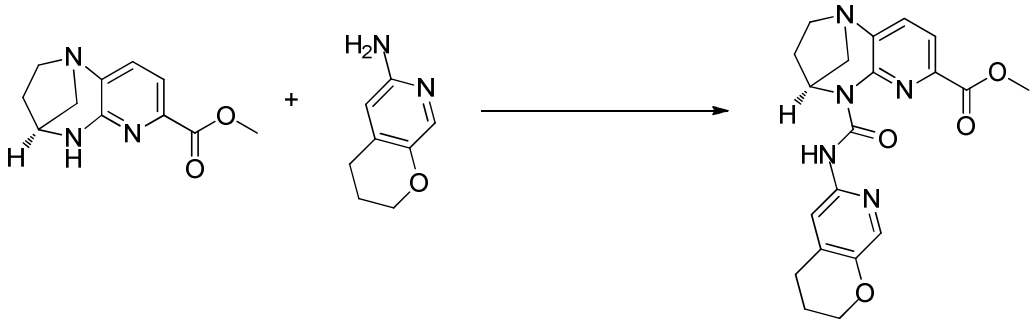
Síntesis de ácido (4S)-5-((2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



Se añadió LiOH (0,155 g, 6,48 mmol) a una solución agitada de 5-((2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-

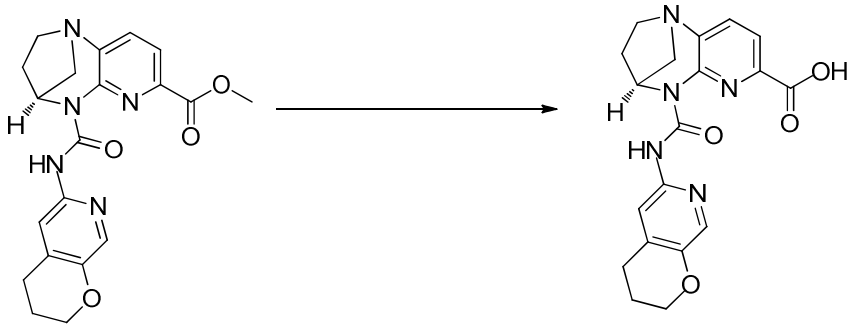
7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 3,24 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 28 ºC. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar un residuo en bruto y se acidificó con una solución 1 N de HCl. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar ácido (4S)-5-((2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (770 mg, 1,855 mmol, rendimiento del 57,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 357,00 $(M+H)^+$.

Síntesis de 5-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



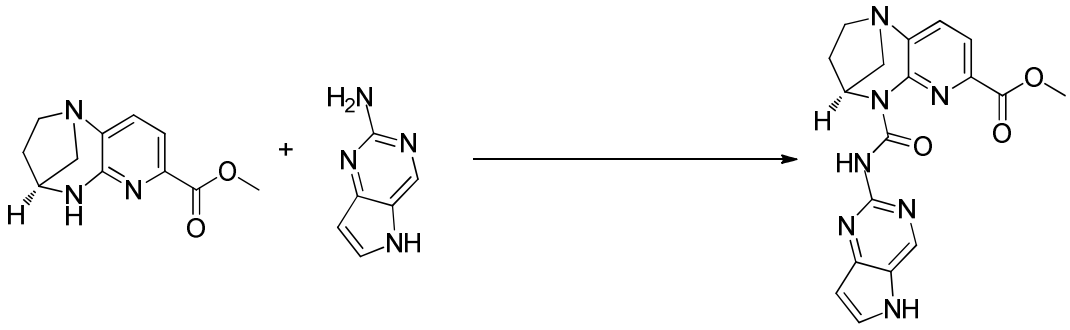
A una suspensión de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 4,11 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-amina, seguido de trifosgeno (1218 mg, 4,11 mmol) a TA. Después de agitar durante 20 min, se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-amina (925 mg, 6,16 mmol) a la masa de reacción y después la mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, el material de partida se consumió y el nuevo punto se observó justo por encima del material de partida como un punto principal), se añadió agua (70 ml) a la masa de reacción y la capa acuosa se extrajo con el acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un líquido de color pardo. Purificación: El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, MeOH al 1,8 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto 5-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 2,083 mmol, rendimiento del 50,7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 396,00 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 2,276 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) se añadió agua (5,00 ml), seguido de LiOH (109 mg, 4,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, esta indicó la ausencia de material de partida y se observó un nuevo punto en polar), la masa de reacción se concentró, la sólido obtenido se disolvió en agua (5 ml) y la capa acuosa se acidificó (pH=2) con HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener ácido (4S)-5-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (550 mg, 1,393 mmol, rendimiento del 61,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM ($_{m/z}$): 382,1 $(M+H)^+$.

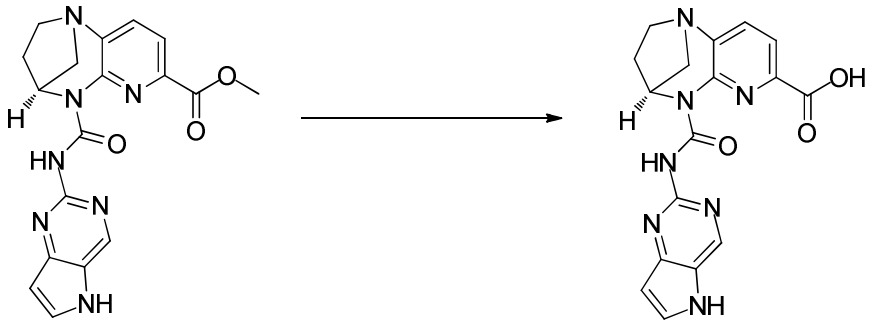
Síntesis de 5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Se añadió TEA (0,381 ml, 2,74 mmol) y trifosgeno (0,135 g, 0,456 mmol) a una solución

agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (0,1 g, 0,456 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y, se añadió 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (0,184 g, 1,368 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó por completo a presión reducida y se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar 5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (0,120 g, 0,142 mmol, rendimiento del 31,2 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 381,10 $[M+H]^+$.

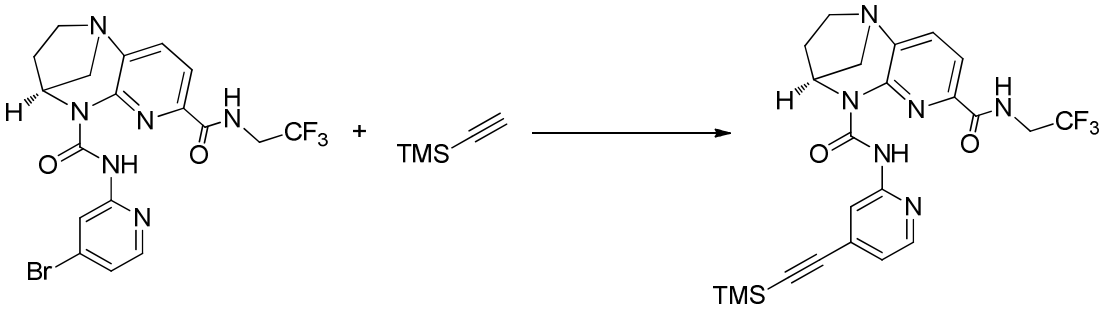
Síntesis de ácido (4S)-5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (13,27 mg, 0,316 mmol) en agua (0,5 ml) a una solución agitada de 5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (120 mg, 0,316 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 26 ºC durante 2 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida y se acidificó con una solución 1 N de HCl. La mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida, se añadió MeOH al 20 % en DCM (10 ml) y se agitó durante 15 min. La masa de reacción se filtró a través de celite y se lavó con celite con MeOH al 20 % en DCM (5 ml). El filtrado recogido se evaporó para proporcionar un producto en bruto, ácido (4S)-5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (70 mg, 0,144 mmol, rendimiento del 45,4 %) en formad e un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 366,11

$[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-N5-(4-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



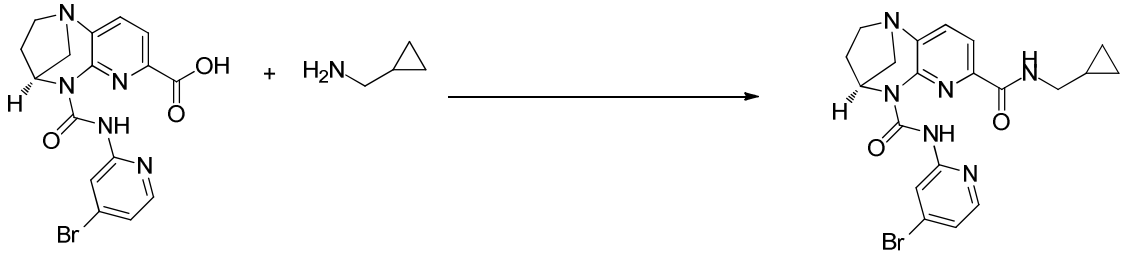
A una solución agitada de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (1 g, 2,061 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (0,033 g, 0,172 mmol), TEA (2,394 ml, 17,17 mmol), etiniltrimetilsilano (0,337 g, 3,43 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,121 g, 0,172 mmol) en una atmósfera desgasificado con argón a ta. La mezcla de reacción resultante se desgasificó durante 20 minutos, después de esto, la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 ºC durante 8 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite, el filtrado se evaporó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, EtOAc al 50 % en éter de pet.). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, (4S)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-N5-(4-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (700 mg, 0,885 mmol, rendimiento del 51,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 503,19 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,484 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (15 ml) se añadió HATU (1129 mg, 2,97 mmol) seguido de DIPEA (0,778 ml, 4,45 mmol) a 0 ºC, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (294 mg, 2,97 mmol) a la masa de reacción a 0 ºC y la solución resultante se agitó a ta durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, indicó la ausencia de material de partida y la formación de un nuevo punto a Fr: 0,5), se añadió agua (20 ml) a la masa de reacción para obtener un precipitado sólido, que se filtró y se secó para obtener (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (490 mg, 0,894 mmol, rendimiento del 60,2 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 484,9 $(M+H)^+$.

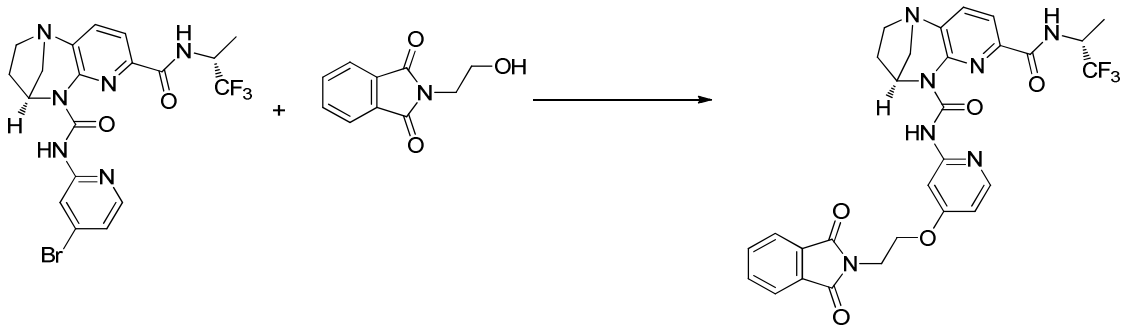
Síntesis de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,237 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml), se añadieron DIPEA (0,648 ml, 3,71 mmol), HATU (941 mg, 2,474 mmol) y ciclopropilmetanamina (97 mg, 1,361 mmol) a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de reacción se controló por TLC (MeOH al 5 % en DCM). La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La masa de reacción se diluyó con 50 ml de agua enfriada con hielo para obtener un sólido, que se filtró y se secó a alto vacío para obtener (4S)-N5-(4-

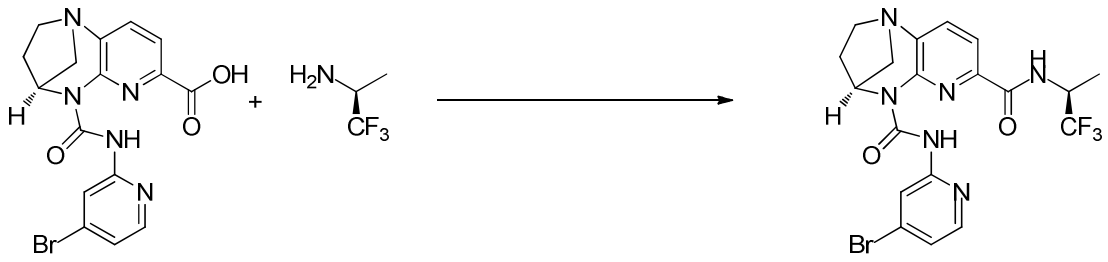
bromopiridin-2-il)-N7-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 1,062 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 457,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



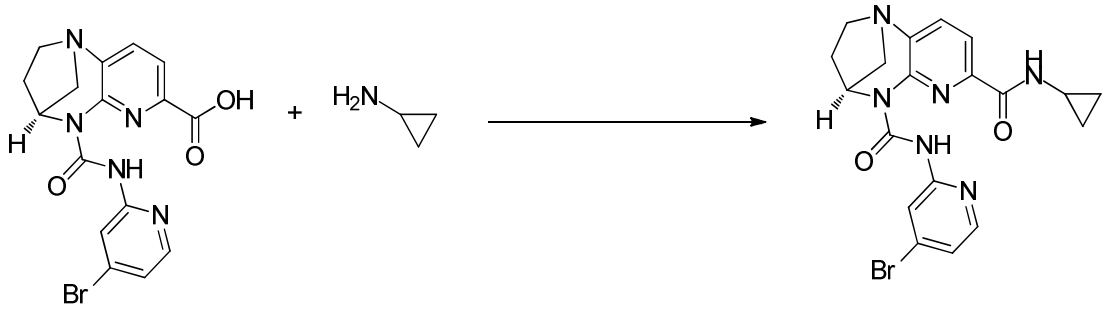
Se añadieron X-phos (115 mg, 0,240 mmol), seguido de K_3PO_4 (340 mg, 1,602 mmol) a una solución agitada de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,801 mmol) y 2-(2-hidroxietil)isoindolin-1,3-diona (230 mg, 1,202 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), después se desgasificó durante 10 min aplicando gas de argón y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (73,4 mg, 0,080 mmol) y se calentó a 100 ºC durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml x 2), se lavó con salmuera (20 ml) y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener (4S)-N5-(4-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida en bruto (400 mg, 0,302 mmol, rendimiento del 37,7 %) en forma de una goma de color pardo, CLEM (*m/z*): 610,88 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 2,474 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml), se añadieron DIPEA (1,296 ml, 7,42 mmol), HATU (1,881 g, 4,95 mmol) y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,336 g, 2,97 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (20 ml), el sólido resultante formado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó para dar (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (1 g, 1,356 mmol, rendimiento del 54,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 499,0 $[M+H]^+$.

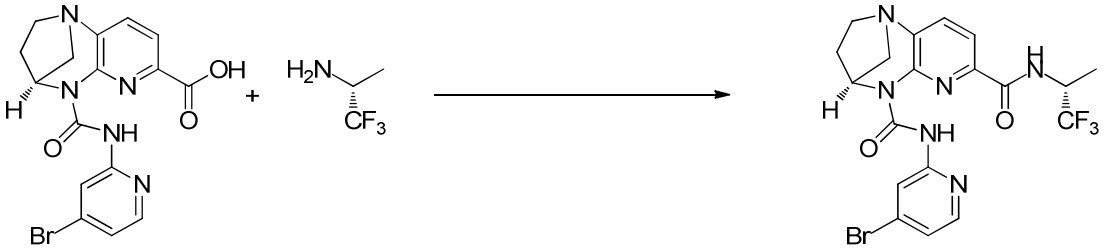
Síntesis de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-ciclopropil-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,484 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (15 ml) se añadió HATU (1129 mg, 2,97 mmol) seguido de DIPEA (0,778 ml, 4,45 mmol) a 0 ºC, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió ciclopropanamina (169 mg, 2,97 mmol) a la masa de reacción a

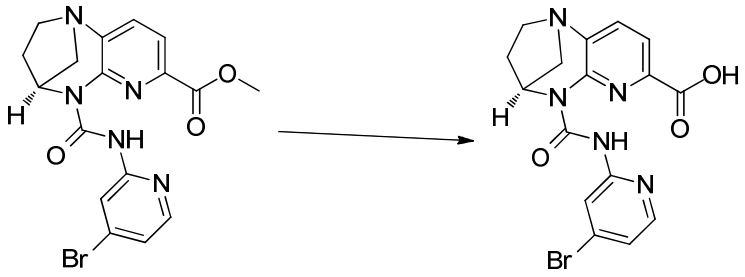
0 ºC y la solución resultante se agitó a ta durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, indicó la ausencia de material de partida y la formación de un nuevo punto a Fr: 0,5), se añadió agua (20 ml) a la masa de reacción para obtener un precipitado sólido, que se filtró y se secó para obtener (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-ciclopropil-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,965 mmol, rendimiento del 65,0 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (*m/z*): 442,9 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



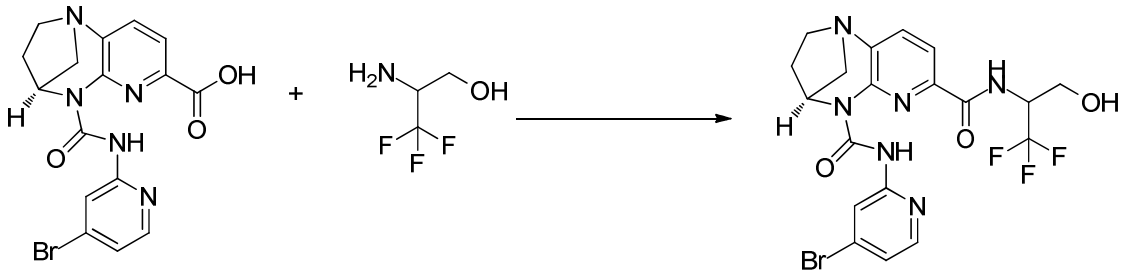
A una solución de ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (6,5 g, 16,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (70 ml) se añadió HATU (12,23 g, 32,2 mmol), seguido de DIPEA (8,43 ml, 48,2 mmol) a 0 ºC, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (3,64 g, 32,2 mmol) a la masa de reacción a 0 ºC y la solución resultante se agitó a ta durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, indicó la ausencia de material de partida y la formación de un nuevo punto a F_r: 0,5), se añadió agua (100 ml) a la masa de reacción para obtener un precipitado sólido, que se filtró y se secó para obtener un sólido de color blanquecino. El sólido obtenido se agitó en éter dietílico (70 ml), se filtró y se secó para dar (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (6 g, 10,95 mmol, rendimiento del 68,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 499,13 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,5 g, 5,98 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió agua (10 ml) y LiOH (0,429 g, 17,93 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 5 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, esta muestra la ausencia de MP y la formación de un nuevo punto polar), la masa de reacción se concentró para obtener un sólido de color blanquecino, que se disolvió en agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4 para obtener un precipitado, que se filtró y se secó para obtener un sólido de color pardo pálido. El sólido obtenido se trituró con éter dietílico para obtener el compuesto puro ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,7 g, 4,13 mmol, rendimiento del 69,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 404,02 $(M+H)^+$.

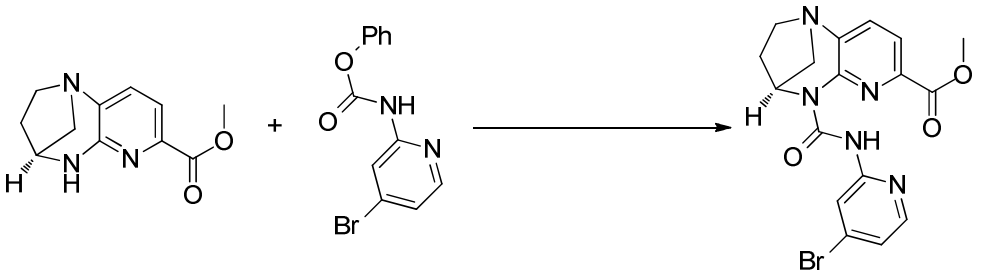
Síntesis de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de hidrocloruro de 2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,491 g, 2,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml), se añadieron DIPEA (1,296 ml, 7,42 mmol), HATU (1,881 g, 4,95 mmol) y ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 2,474 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de

reacción se diluyó con agua fría (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, metanol al 5 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, que se trituró con ACN (8 ml) para dar (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (650 mg, 1,128 mmol, rendimiento del 45,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 514,96 $[M+H]^+$.

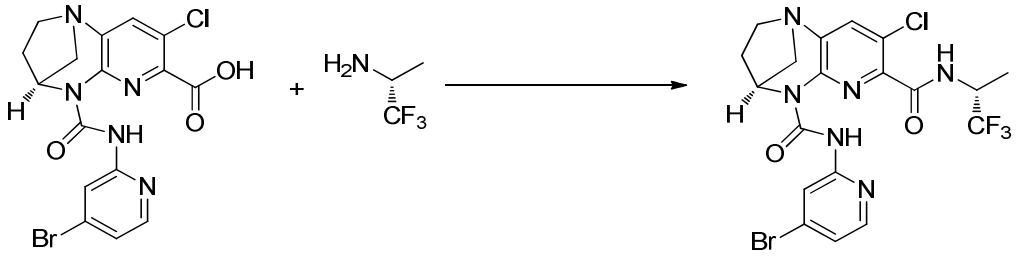
Síntesis de 5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Una mezcla de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,5 g, 11,40 mmol), (4-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo (6,68 g, 22,81 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (50 ml) se cargaron en un tubo cerrado herméticamente de 100 ml. Se añadió DMAP (2,79 g, 22,81 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, material de partida consumido por completo y un nuevo punto observado a F_r: 0,5), la masa de reacción se concentró y se secó para obtener un compuesto en bruto en forma de un líquido de color pardo. El material en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (100-200, MeOH al 3 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado, 5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3,00 g, 6,25 mmol, rendimiento del 54,8 %). CLEM (*m/z*): 418,06 $(M+H)^+$.

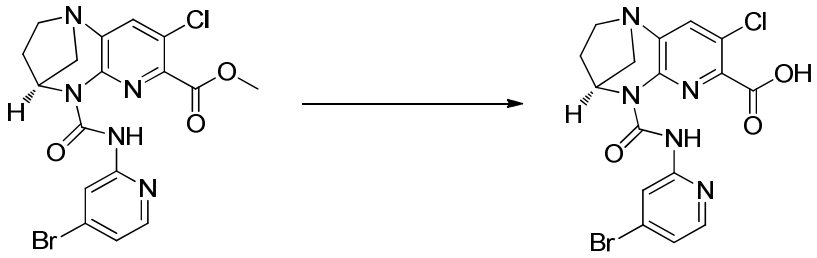
Síntesis de (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-8-cloro-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-

3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (2 g, 4,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió HATU (3,47 g, 9,12 mmol) y DIPEA (2,389 ml, 13,68 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 min, después se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,619 g, 5,47 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó un punto no polar junto con una pequeña cantidad de MP. La masa de reacción se diluyó con 100 ml de agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), las capas orgánicas se lavaron con 100 ml de agua enfriada con hielo, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, metanol al 3 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar la (4S)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-8-cloro-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida deseada (1,6 g, 2,95 mmol, rendimiento del 64,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 534,96 $(M+H)^+$.

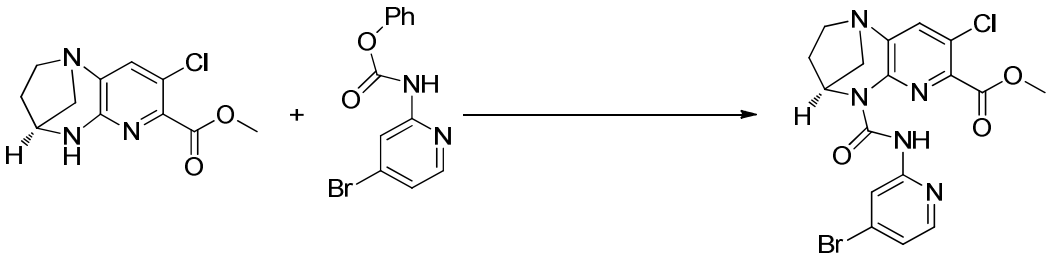
Síntesis de ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una suspensión de 5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (4,5 g, 9,94 mmol), en tetrahidrofurano (THF) (50 ml), agitada a temperatura ambiente, se añadió una solución de LiOH (0,595 g, 24,85 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto polar y el consumo completo del MP. La masa de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 20 ml de agua y se lavó con 50 ml de EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4 con HCl 1 N a 0 ºC. Se formó un sólido, se filtró y se secó para obtener ácido (4S)-5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (4 g, 8,81 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 439,94 $(M+H)^+$.

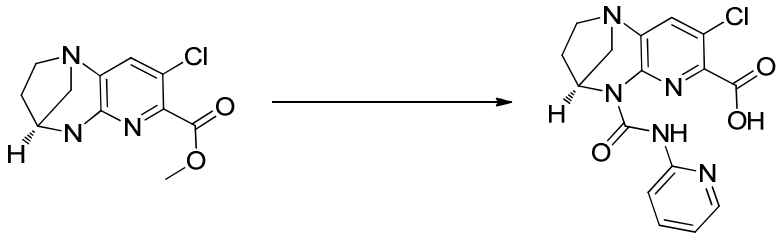
Síntesis de 5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Una mezcla de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (5,5 g, 21,68 mmol), (4-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo (9,53 g, 32,5 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (120 ml) se cargaron en 250 ml de un tubo cerrado herméticamente. Se añadió DMAP (6,62 g, 54,2 mmol) a la mezcla, la mezcla de reacción resultante se agitó a 70 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de dos puntos no polares.

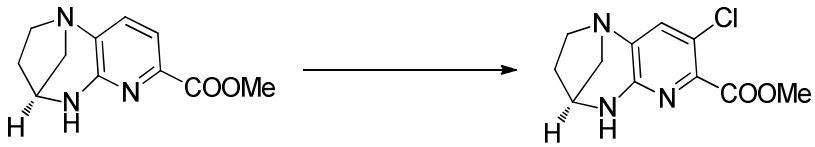
La masa de reacción se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, MeOH al 1 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, 5-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (4,6 g, 7,83 mmol, rendimiento del 36,1 %) en forma de un sólido de color verde pálido, CLEM (*m/z*): 453,99 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-8-cloro-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (800 mg, 3,15 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió NaH (378 mg, 15,77 mmol) y se agitó durante 30 min, después se añadió 3-(piridin-2-il)-2H-pirido[1,2-a][1,3,5]triazin-2,4(3H)-diona (909 mg, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 a 80 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con 2 x 15 ml de agua helada y se extrajo con acetato de etilo, la capa acuosa se neutralizó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con 2 x 25 ml de metanol al 5 % en DCM, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto, ácido (4S)-8-cloro-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico
(500 mg, 1,390 mmol, rendimiento del 44,1 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 359,9 $(M+H)^+$.

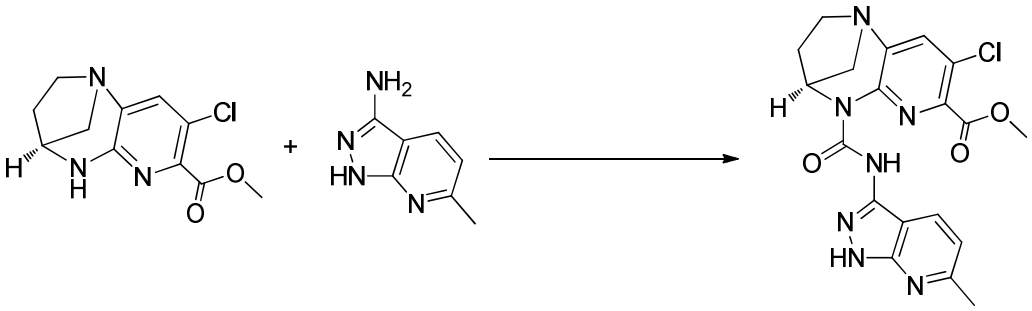
Síntesis de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3 g, 13,68 mmol) en cloroformo (50 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió NCS (1,827 g, 13,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con 2 x 50 ml de DCM, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con gel de sílice 100-200 y se eluyó

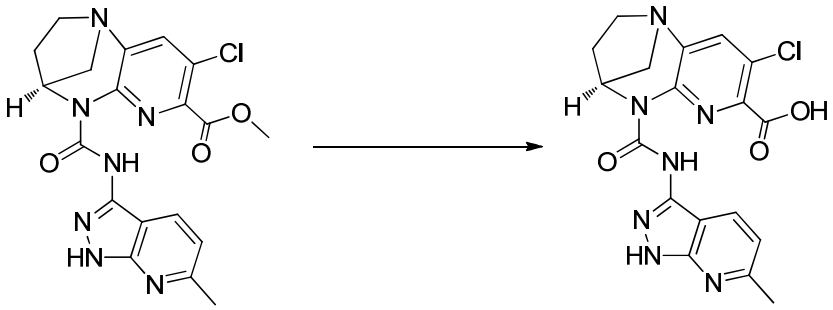
con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto puro, 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2 g, 7,88 mmol, rendimiento del 57,6 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 253,9 $(M+H)^+$.

Síntesis de 8-cloro-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



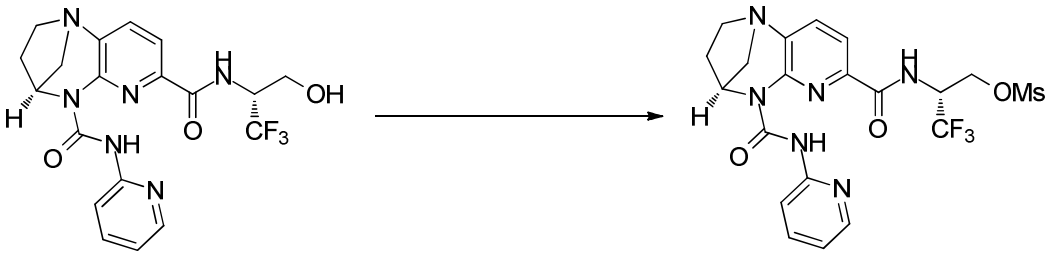
A una solución agitada de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 3,94 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml), se añadieron trifosgeno (0,936 g, 3,15 mmol) y trietilamina (3,30 ml, 23,65 mmol) y se agitó durante 30 min. Después de 30 min, se añadió 6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (1,168 g, 7,88 mmol) y la reacción se mantuvo a 75 ºC durante 6 h en una condición de atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC (la TLC mostró 3 puntos principales, no se observó ningún punto de MP). Se añadió (150 ml) a la mezcla de reacción. Se formó un sólido y el compuesto en bruto se filtró. Al compuesto en bruto se le dio un lavado con éter dietílico (2 x 35 ml) para obtener 8-cloro-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo puro (1,1 g, 2,502 mmol, rendimiento del 63,5 %) en forma de un compuesto de color pardo, CLEM (*m/z*): 428,33 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-8-cloro-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 8-cloro-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 2,337 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH (0,168 g, 7,01 mmol) a ta. La suspensión resultante se agitó a ta durante 3 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, material de partida consumido por completo y el nuevo punto observado en polar). La masa de reacción se concentró y el material obtenido se disolvió en agua. La solución acuosa se ajustó a pH 5 con HCl 2 N (acuoso) para obtener un precipitado de color amarillo pálido, que se filtró y se secó al vacío para obtener un sólido de color amarillo pálido. El sólido obtenido se trituró con éter dietílico (20 ml) y se secó para obtener ácido (4S)-8-cloro-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (900 mg, 1,957 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, CLEM (*m/z*): 414,00 $(M+H)^+$.

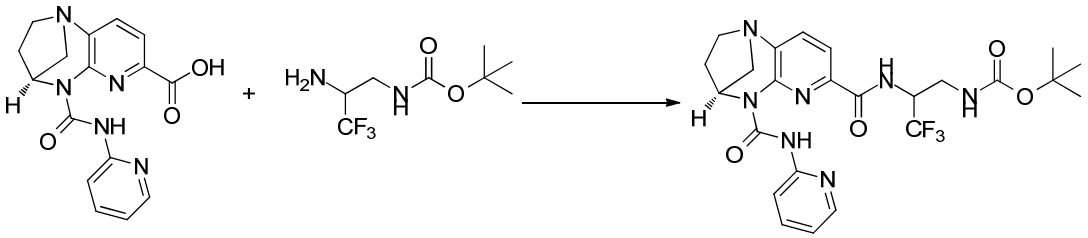
Síntesis de metanosulfonato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-((4S)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamido)propilo



A una solución de (4S)-N5-(piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (350 mg, 0,802 mmol) y DIPEA (0,140 ml, 0,802 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metanosulfonilo puro (0,062 ml, 0,802 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC

indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (30 ml), se extrajo con DCM (2 x 30 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener metanosulfonato de (2R)-3,3,3-trifluoro-2-((4S)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamido)propilo (300 mg, 0,517 mmol, rendimiento del 64,5 %) en forma de un líquido altamente viscoso de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 515,12 $[M+H]^+$.

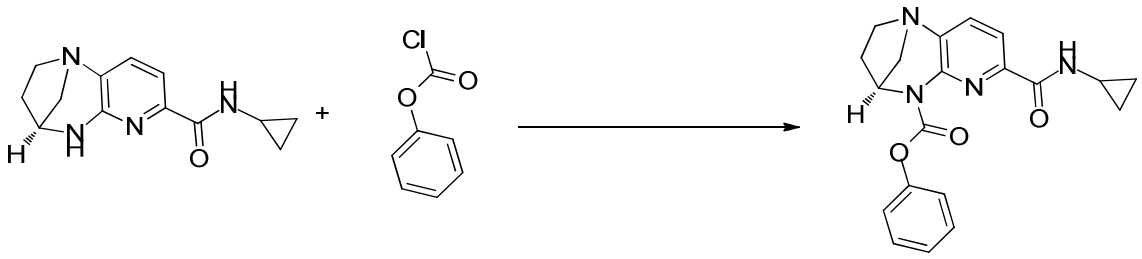
Síntesis de (3,3,3-trifluoro-2-((4S)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ácido (4S)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,1 g, 3,38 mmol), DIPEA (2,95 ml, 16,91 mmol) y HATU (2,57 g, 6,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (8 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió (2-amino-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo (0,772 g, 3,38 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera(30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, metanol al 4 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, (3,3,3-trifluoro-2-((4S)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (1,1 g, 1,684 mmol, rendimiento del 49,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 536,23 $[M+H]^+$.

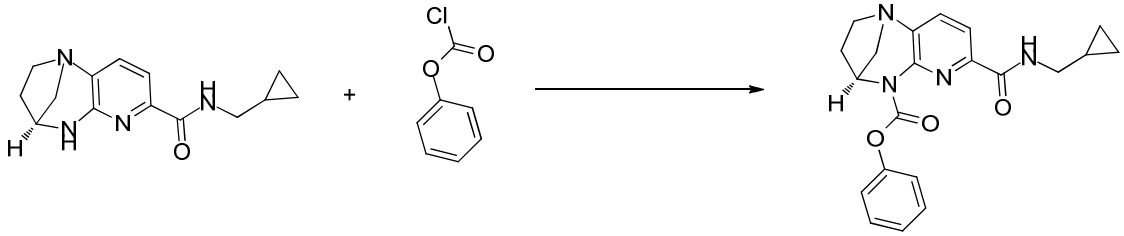
Síntesis de 7-(ciclopropilcarbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-

b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo



A una solución de (4S)-N-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (3,5 g, 14,33 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió piridina (5 ml) y carbonocloridato de fenilo (2,243 g, 14,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El producto en bruto se lavó con pentano (100 ml) para dar 7-(ciclopropilcarbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (3,2 g, 8,09 mmol, rendimiento del 56,5 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 365,02 $[M+H]^+$.

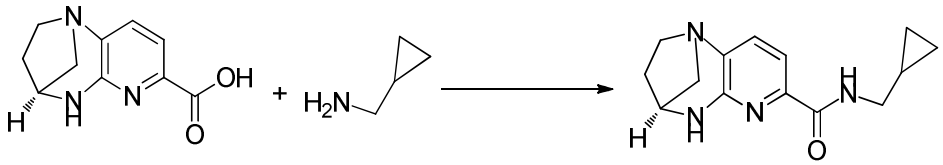
Síntesis de 7-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo



A una solución agitada de (4S)-N-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (5 g, 19,36 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) y piridina (6 ml, 74,2 mmol), se añadió carbonocloridato de fenilo (3,64 g, 23,23 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo total del material de partida y la formación de un nuevo punto polar. Se añadió agua (5 ml), a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre

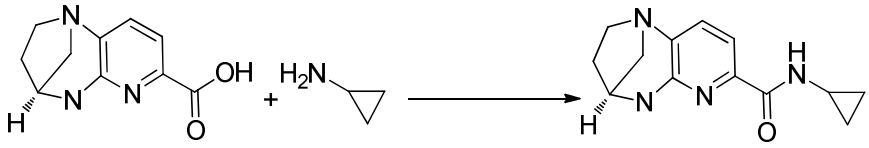
Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto deseado, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-2000, para proporcionar 7-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (3,5 g, 8,42 mmol, rendimiento del 43,5 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*): 379,12 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida



A una suspensión de ácido (4S)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 4,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), se añadieron DIPEA (4,26 ml, 24,36 mmol), HATU (3,71 g, 9,75 mmol) y ciclopropilmetanamina (0,416 g, 5,85 mmol) a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. El progreso de reacción se controló por TLC (MeOH al 10 % en DCM). F_r: 0,2. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. (4S)-N-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 1,649 mmol, rendimiento del 33,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 259,35 $[M+H]^+$.

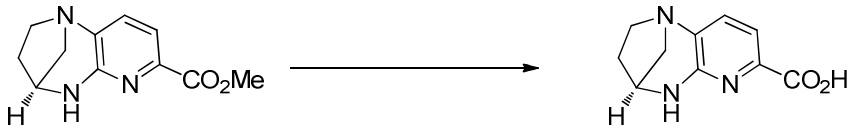
Síntesis de (4S)-N-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (5,0 g, 24,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) se añadió HATU (13,90 g, 36,5 mmol) y TEA (16,98 ml, 122 mmol) a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno, después

se añadió ciclopropanamina (2,78 g, 48,7 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó que el MP se había consumido y que se había formado un punto no polar. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (30 ml), una solución de salmuera (30 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un compuesto en bruto, este compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y el compuesto de eluyó en MeOH al 5 % en DCM, las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar (4S)-N-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (2,7 g, 10,63 mmol, rendimiento del 43,6 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. CLEM (*m/z*): 245,17 $(M+H)^+$.

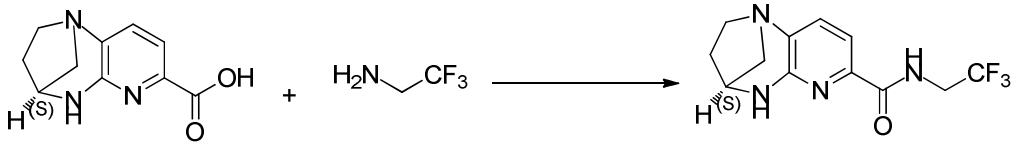
Síntesis de ácido (4S)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (10 g, 45,6 mmol), en tetrahidrofurano (THF) (100 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió una solución de LiOH (3,28 g, 137 mmol) en agua (100 ml) gota a gota durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua fría (100 ml), se lavó con DCM (2 x 200 ml), la capa acuosa se neutralizó con HCl 1 N (40 ml) para obtener un sólido pegajoso, se extrajo con MeOH al 20 %\DCM (2 x 300), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido (4S)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (8 g, 24,56 mmol, rendimiento del 53,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 206,1 $[M+H]^+$.

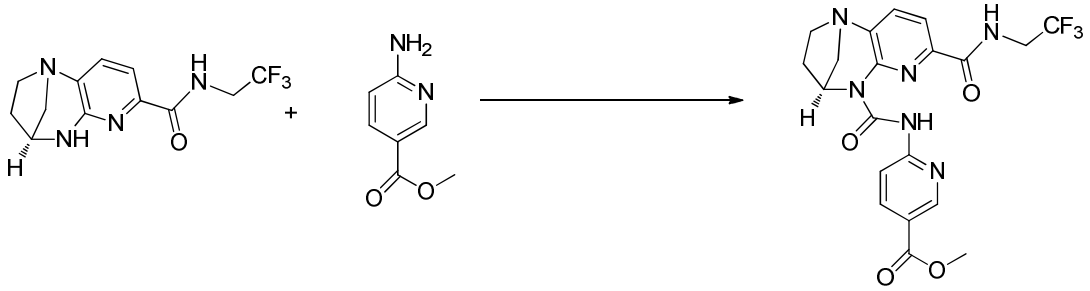
Síntesis de (4S)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-

b][1,4]diazepin-7-carboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (6 g, 29,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (60 ml) se añadió HATU (16,68 g, 43,9 mmol) y TEA (12,23 ml, 88 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 15 min, después se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (4,34 g, 43,9 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó que el MP se había consumido y que se había formado un punto no polar. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (30 ml), una solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para obtener un compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y el compuesto deseado se eluyó con MeOH al 6 % en DCM, las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar (4S)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida
(4,5 g, 14,06 mmol, rendimiento del 48,1 %) en forma de un compuesto pegajoso de color pardo, CLEM (*m/z*): 287,04 $[M+H]^+$.

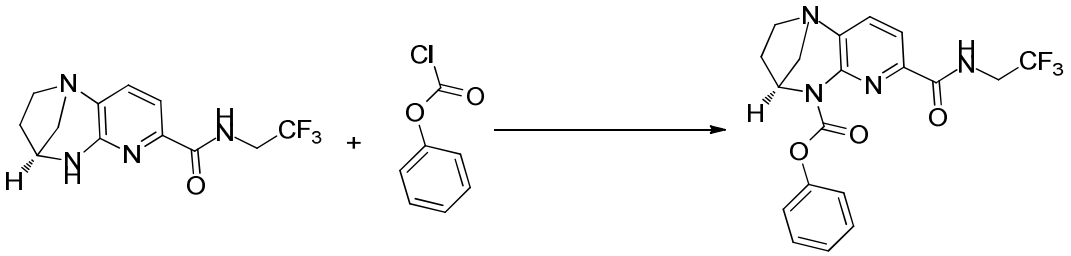
Síntesis de 6-((4S)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)nicotinato de metilo



A una solución agitada de (4S)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (4,5 g, 15,72 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) se añadió trifosgeno (4,66 g, 15,72 mmol) y TEA (6,57 ml, 47,2 mmol) a

temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 6-aminonicotinato de metilo (4,78 g, 31,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que se formó un punto no polar junto con MP. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto en bruto, que después se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y el compuesto deseado se eluyó con MeOH al 3 % en DCM, las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 6-((4S)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)nicotinato de metilo (3,5 g, 4,92 mmol, rendimiento del 31,3 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 465,15 $[M+H]^+$.

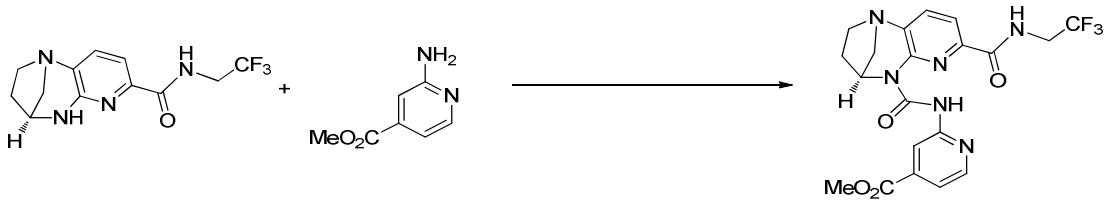
Síntesis de 7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo



A una solución agitada de (4S)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 2,096 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) y piridina (0,170 ml, 2,096 mmol), se añadió carbonocloridato de fenilo (394 mg, 2,52 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo total del material de partida y la formación de un nuevo punto polar. Se añadió agua (25 ml), a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto deseado. El producto en bruto se lavó con pentano (2 x 25 ml), el sólido

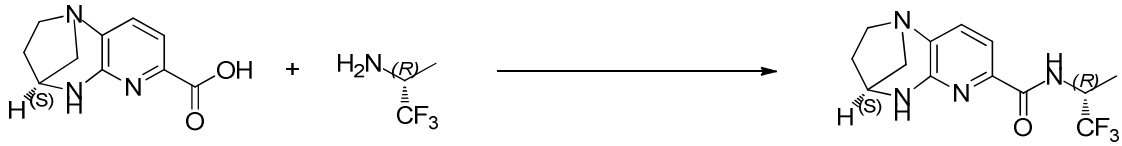
se filtró y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, 7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (600 mg, 1,462 mmol, rendimiento del 69,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 407,14 $[M+H]^+$

Síntesis de 2-((4S)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo



A una solución agitada de (4S)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (1,5 g, 5,24 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml), se añadió trifosgeno (1,555 g, 5,24 mmol), seguido de TEA (2,191 ml, 15,72 mmol) a ta. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 45 min y se añadió 2-aminoisonicotinato de metilo (0,797 g, 5,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto no polar y se consumió el MP. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto deseado. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, MeOH al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para obtener el producto puro deseado, 2-((4S)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo (1,5 g, 1,763 mmol, rendimiento del 33,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, CLEM (*m/z*): 465,13 $(M+H)^+$.

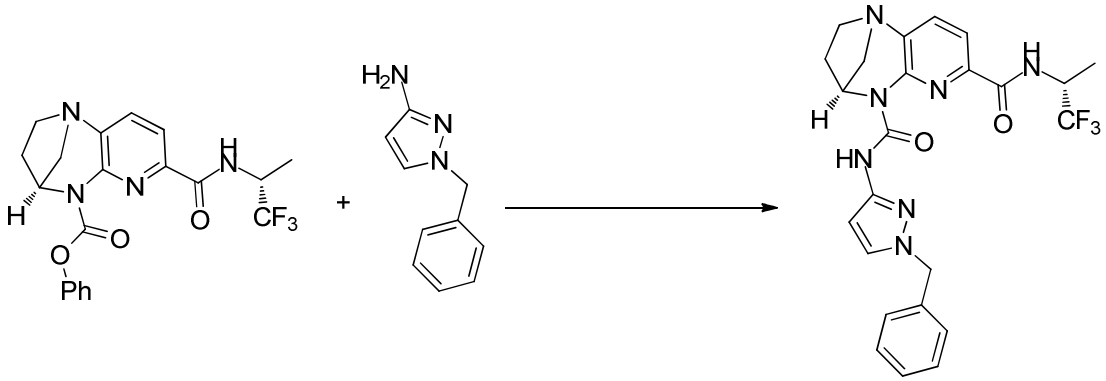
Síntesis de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-

b][1,4]diazepin-7-carboxílico (5 g, 24,36 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml), se añadió HATU (18,53 g, 48,7 mmol), seguido de TEA (3,40 ml, 24,36 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min a TA, se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (2,76 g, 24,36 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo total del material de partida y la formación de un nuevo punto no polar. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 (eluyente EtOAc al 90 % en éter de petróleo). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para obtener el producto puro deseado, (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (6 g, 16,65 mmol, rendimiento del 68,3 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (*m/z*): 300,99 $[M+H]^+$.

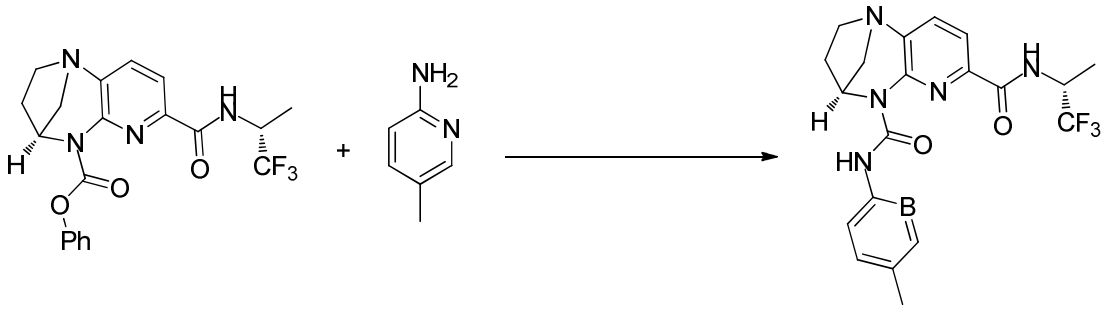
Síntesis de (4S)-N5-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de 1-bencil-1H-pirazol-3-amina (371 mg, 2,141 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml), se añadió una solución de LiHMDS 1 M (2,85 ml, 2,85 mmol) gota a gota a -78 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a -78 ºC durante 30 min, se añadió una solución de 7-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (600 mg,

1,427 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a ta durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un nuevo punto polar y el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto deseado. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, MeOH al 2,0 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para obtener el producto puro deseado, (4S)-N5-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,743 mmol, rendimiento del 52,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, CLEM (*m/z*): 500,37 $[M+H]^+$.

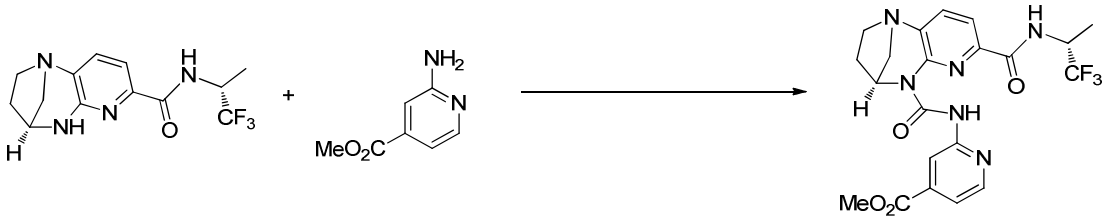
Síntesis de (4S)-N5-(5-metilpiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de 5-metilpiridin-2-amina (309 mg, 2,85 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml), se añadió LiHMDS (2,85 ml, 2,85 mmol) gota a gota a -78 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a -78 ºC durante 30 min, se añadió 7-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (600 mg, 1,427 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a ta durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un nuevo punto polar y el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión

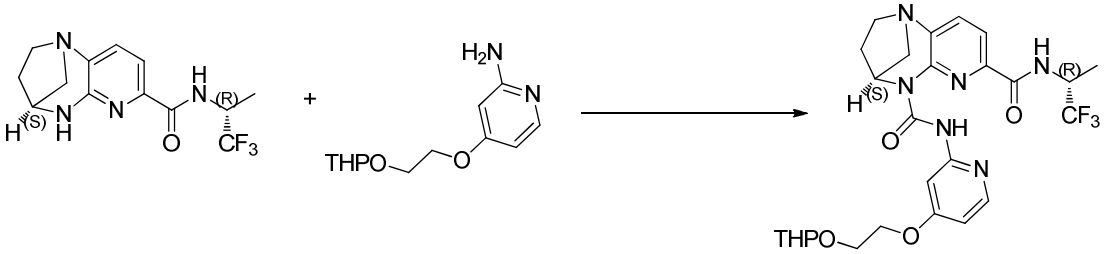
reducida para obtener el producto en bruto deseado. El compuesto en bruto se sometió a HPLC prep., Después de la HPLC prep. se obtuvo la (4S)-N5-(5-metilpiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (228 mg, 0,523 mmol, rendimiento del 36,6 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 435,14 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-((4S)-7-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo



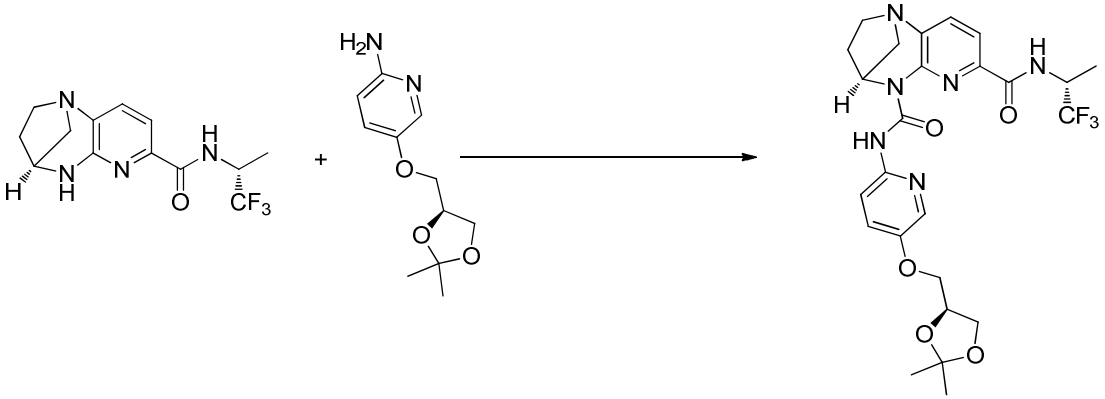
Se añadieron TEA (6,96 ml, 50,0 mmol) seguido de trifosgeno (2,96 g, 9,99 mmol) a una solución de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (3 g, 9,99 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) a TA y se agitó durante 1 h, después se añadió 2-aminoisonicotinato de metilo (1,520 g, 9,99 mmol) y se calentó a 90 ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC y se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto, después se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, columna eluida a acetato de etilo al 80 % en hexano) para proporcionar el 2-((4S)-7-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo (2,5 g, 5,23 mmol, rendimiento del 52,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 479,26 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se añadieron TEA (0,696 ml, 5,00 mmol) seguido de trifosgeno (296 mg, 0,999 mmol) a una solución de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (300 mg, 0,999 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a TA y se agitó durante 1 h, después se añadió 4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-amina (286 mg, 1,199 mmol) y se calentó a 80 ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC y se repartió entre agua (25 ml) y EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto, después se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, columna eluida a acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar la (4S)-N5-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (200 mg, 0,340 mmol, rendimiento del 34,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 565,27 $[M+H]^+$.

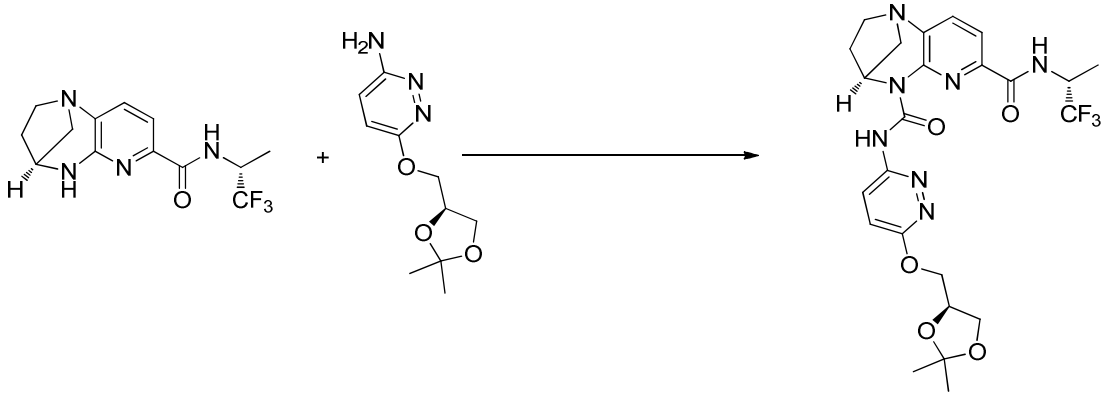
Síntesis de (4S)-N5-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se añadieron DIPEA (775 mg, 5,99 mmol), seguido de trifosgeno (593 mg, 1,998 mmol) a una solución de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 1,998 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a 25 ºC, se agitó durante 1 h y se añadió (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (896 mg, 4,00 mmol) y se calentó a 70 ºC durante 18 h (eluyente de TLC: acetato de etilo al 100 %, R_f: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC y se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna C-18, eluyendo con 60 % de ACB en 1 % de ácido fórmico ac. para proporcionar (4S)-N5-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (330 mg, 0,593 mmol, rendimiento del 29,7 %), en forma de un material pegajoso de color pardo, CLEM (*m/z*): 550,8 $(M+H)^+$.

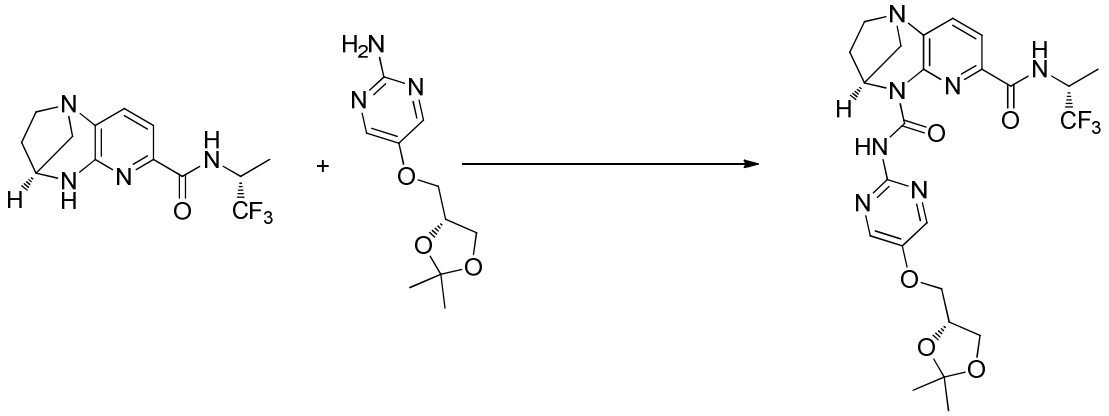
Síntesis de (4S)-N5-(6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (1,0 g, 3,33 mmol) y TEA (2,79 ml, 19,98 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) a TA se añadió trifosgeno (0,988 g, 3,33 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió piridin-3-amina (387 mg, 4,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (2 X 150 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combiflash con ácido fórmico al 0,1 %

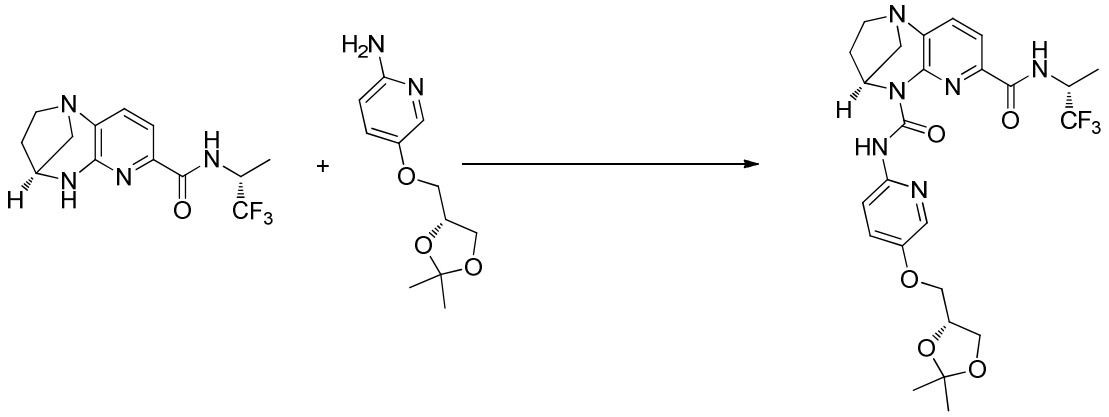
en acetonitrilo al 75 % como eluyente para proporcionar (4S)-N5-(6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,15 g, 0,252 mmol, rendimiento del 7,56 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*) 552,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



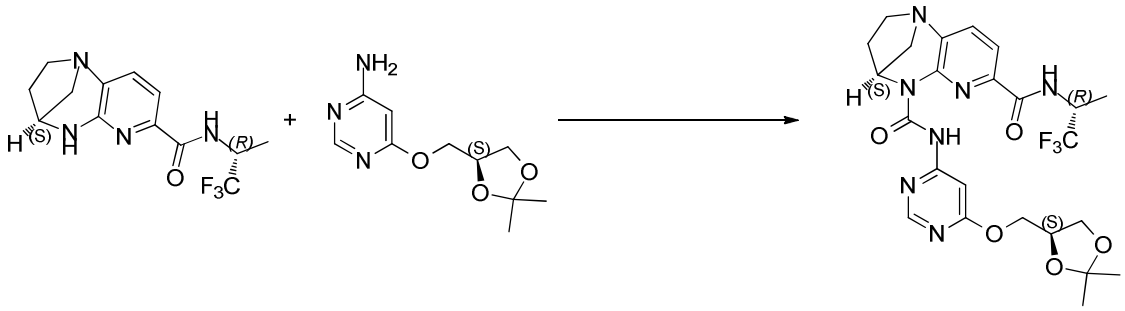
A una solución de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (400 mg, 1,332 mmol), trifosgeno (395 mg, 1,332 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió trifosgeno (395 mg, 1,332 mmol) y TEA (1,114 ml, 7,99 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 30 min y se añadió (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (450 mg, 1,998 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 h. La reacción se controló por CLEM y TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (2 x 20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se combinó con un lote previo y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200) eluyendo a acetato de etilo al 80 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto puro, (4S)-N5-(5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,396 mmol, rendimiento del 29,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*) 552,18 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



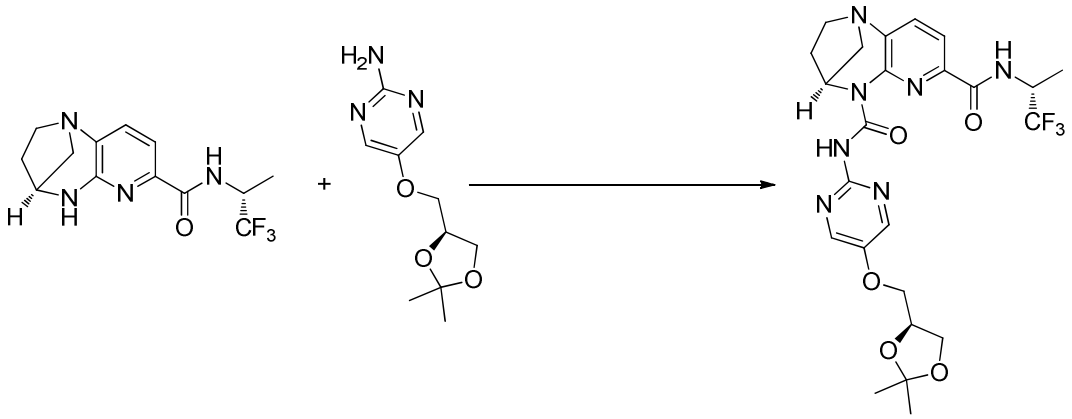
Se añadieron TEA (0,464 ml, 3,33 mmol) seguido de trifosgeno (494 mg, 1,665 mmol) a una solución de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,665 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) a 0 ºC, después se agitó durante 2 h a TA y se añadió (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (560 mg, 2,498 mmol), después se calentó a 80 ºC durante 4 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (40 ml x 2) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el material en bruto, después se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, eluido en una columna a acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar la (4S)-N5-(5-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,726 mmol, rendimiento del 43,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 551,16 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



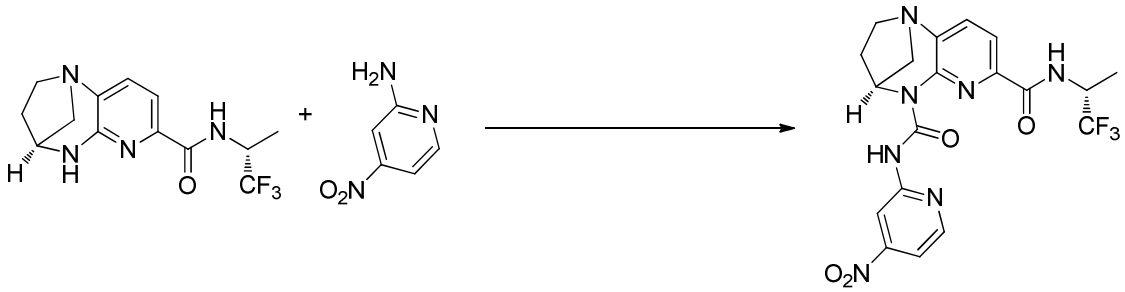
Se añadió trifosgeno (0,494 g, 1,665 mmol) a una solución agitada de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (0,5 g, 1,665 mmol) y TEA (1,160 ml, 8,33 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla de reacción se añadió (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina (0,938 g, 4,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 16 h y el progreso de la reacción se controló por TLC y CLEM. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (250 ml), una solución de salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 230-400 y se eluyó en acetato de etilo al 50 % en hexano, las fracciones se concentraron para proporcionar (4S)-N5-(6-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,14 g, 0,246 mmol, rendimiento del 14,79 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 552,10 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



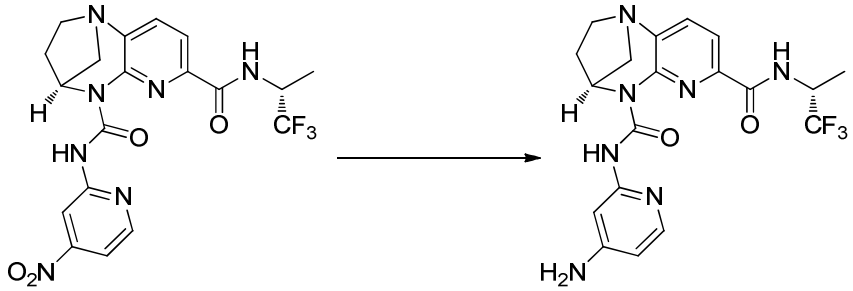
Se añadió trifosgeno (494 mg, 1,665 mmol) a una solución agitada de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,665 mmol) y TEA (1,393 ml, 9,99 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se añadió (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (750 mg, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC, la mezcla de reacción se repartió entre agua (2 ml) y EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto. El producto en bruto se purificó mediante GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó a 25 % de ACN en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM, la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar (4S)-N5-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (300 mg, 0,250 mmol, rendimiento del 15,04 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 552,30 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-nitropiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se disolvió (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (2 g, 6,66 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) agitado en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadieron trifosgeno (1,186 g, 4,00 mmol), DIPEA (5,82 ml, 33,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esto se añadió 4-nitropiridin-2-amina (1,390 g, 9,99 mmol) y se agitó durante 16 h a 80 ºC en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se inactivó con 500 ml de agua y se extrajo con 2 x 800 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) para proporcionar (4S)-N5-(4-nitropiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (1,1 g, 2,234 mmol, rendimiento del 33,5 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 466,00 $[M+H]^+$.

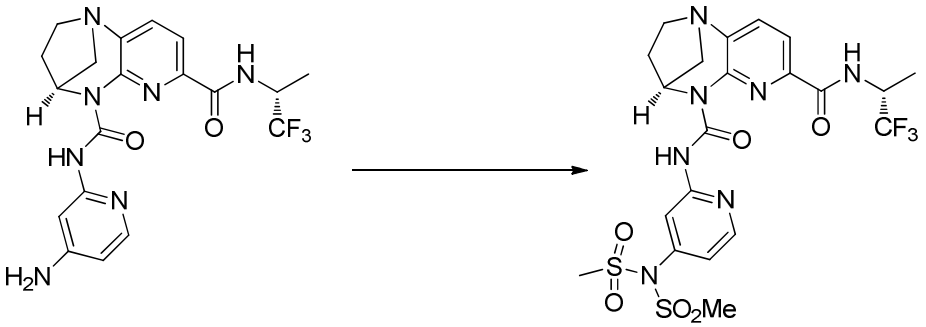
Síntesis de (4S)-N5-(4-aminopiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se disolvió (4S)-N5-(4-nitropiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (1 g, 2,149 mmol) en etanol (25 ml) agitado en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo vesical) a TA, se

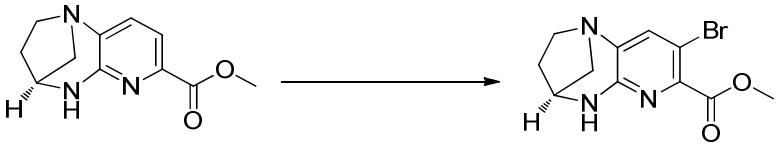
añadieron Pd-C (2,74 g, 2,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 a TA. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó al vacío para dar el material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) para proporcionar (4S)-N5-(4-aminopiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (850,2 mg, 1,543 mmol, rendimiento del 71,8 %), CLEM (*m/z*): 436,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de (4S)-N5-(4-aminopiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,574 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) se añadió Et_3N (0,400 ml, 2,87 mmol) y cloruro de mesilo (0,224 ml, 2,87 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 26 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo (10 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto, CLEM (*m/z*): 592,2 $[M+H]^+$.

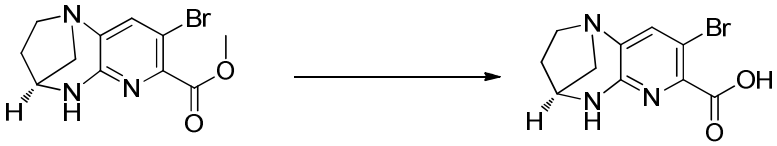
Síntesis de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Se disolvió 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-

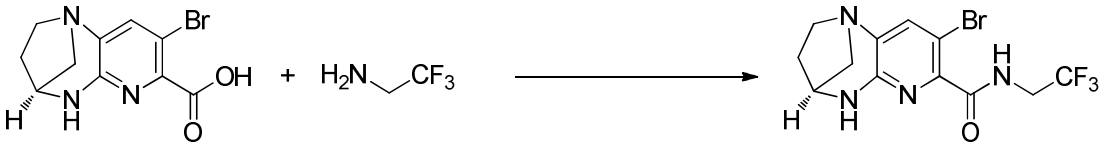
metilo (5 g, 22,81 mmol) en cloroformo (50 ml), agitado en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadieron NBS (6,09 g, 34,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con 300 ml de agua y se extrajo con 2 x 600 ml de DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra) para proporcionar 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3,9 g, 12,69 mmol, rendimiento del 55,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 298,01 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



Se disolvió 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3 g, 10,06 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml), agua (20 ml) agitada a 0 ºC, se añadieron LiOH (0,723 g, 30,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se neutralizó con HCl 1 N y se concentró de nuevo a presión reducida, se codestiló con tolueno para dar ácido (4S)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (2,5 g, 7,74 mmol, rendimiento del 77 %), CLEM (*m/z*): 284,0 $[M+H]^+$.

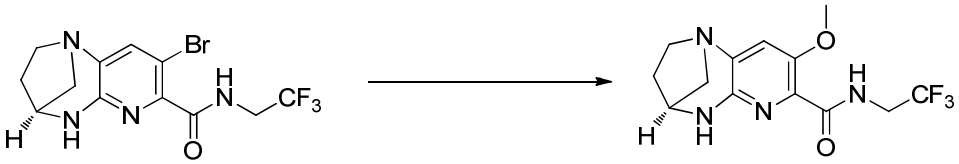
Síntesis de (4S)-8-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida



Se añadieron HATU (3,68 g, 9,68 mmol) seguido de DIPEA (4,87 ml, 26,4 mmol) a una solución de ácido (4S)-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (2,5 g, 8,80 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) a 25 ºC, agitada durante 1 h, y se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (1,789 g, 13,20 mmol) y se agitó

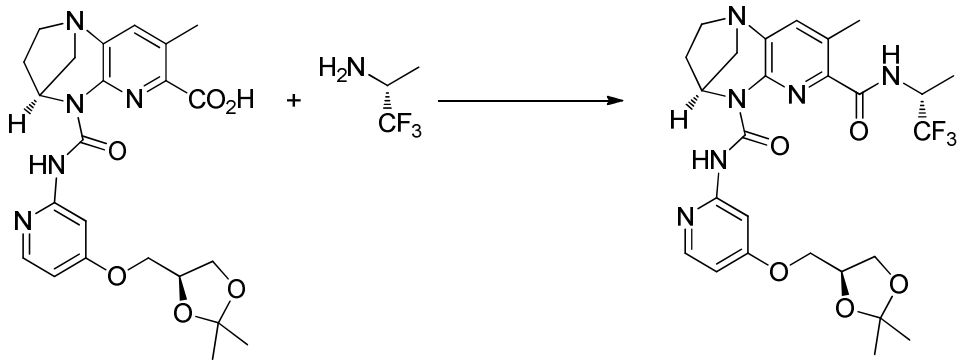
a TA durante 18h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto (eluyente de TLC: acetato de etilo al 100 % , R*f*: 0,3; UV activo). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), se eluyó en acetato de etilo al 80 % en hexano para proporcionar (4S)-8-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (2,050 g, 5,34 mmol, rendimiento del 60,7 %) en forma de un material pegajoso de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 366,95 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-8-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida



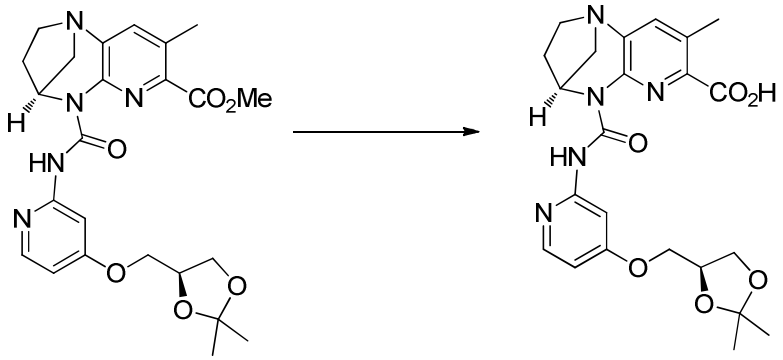
Una solución de metóxido sódico (11,84 g, 110 mmol) en metanol (50 %) se añadió a (4S)-8-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (2 g, 5,48 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó a TA, se diluyó con agua (120 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml), se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) para obtener (4S)-8-metoxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (753 mg, 2,024 mmol, rendimiento del 36,9 %), CLEM (*m/z*): 317,34 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-8-metil-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



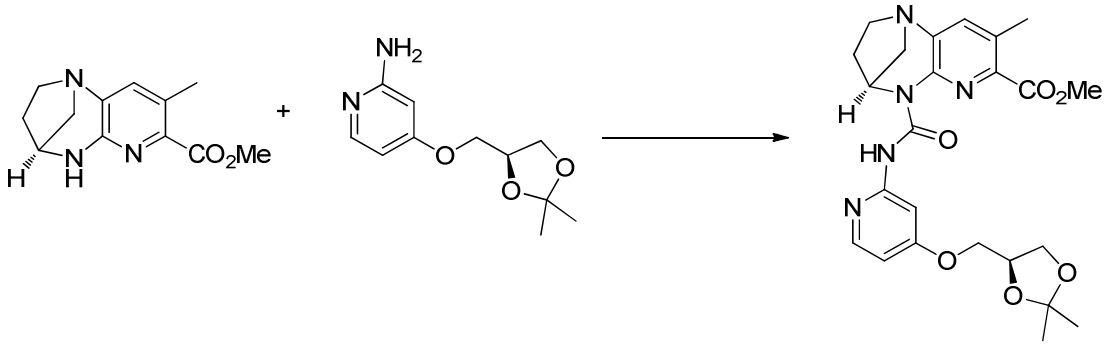
A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (270 mg, 0,575 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (7 ml) se añadieron DIPEA (0,502 ml, 2,88 mmol), HATU (328 mg, 0,863 mmol) y (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (98 mg, 0,863 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 27 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (60 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido precipitado se filtró a través de un embudo Büchner, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. Se purificó mediante Grace usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó en ACN al 60-65 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. El sólido precipitado se filtró a través de un embudo Büchner, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el producto deseado, (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-8-metil-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,438 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 565,37 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (300 mg, 0,620 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (29,7 mg, 1,241 mmol) en agua (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 27 ºC durante 2 h. El disolvente de la mezcla de reacción (THF) se evaporó a presión reducida y se acidificó con una solución de ácido cítrico a 0 ºC. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un material en bruto. El compuesto en bruto se trituró con acetato de etilo al 50 % en hexano y se secó para proporcionar ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (270 mg, 0,514 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 470,28 $[M+H]^+$.

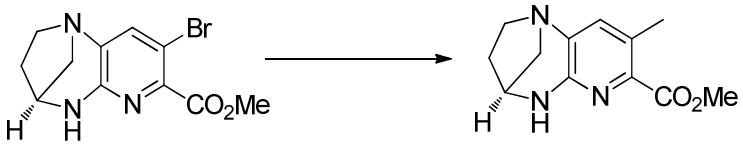
Síntesis de 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Se añadió trifosgeno (572 mg, 1,929 mmol) a una solución agitada de 8-metil-2,3,4,5-

tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (450 mg, 1,929 mmol) y TEA (1,613 ml, 11,57 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y se añadió (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (1082 mg, 4,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó por completo a presión reducida y se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (2 x 40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un material en bruto en forma de un sólido de color pardo. Eluyente de TLC: EtOAc al 80 %/Hexano, F_r: 0,3, UV activo. El compuesto en bruto se purificó mediante Grace usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: MeOH, el producto se eluyó en MeOH al 45-50 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo puro (300 mg, 0,603 mmol, rendimiento del 31,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 484,30 $[M+H]^+$.

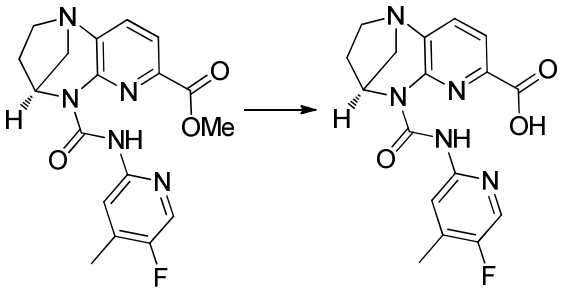
Síntesis de 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Una suspensión de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1 g, 3,35 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,917 ml, 6,71 mmol) y K_2CO_3 (1,391 g, 10,06 mmol), se agitó y se desgasificó con argón a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,151 g, 0,184 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se agitó 1 h a 120 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando alúmina neutra y se eluyó con EtOAc al 35-40 % en Hexano (sistema

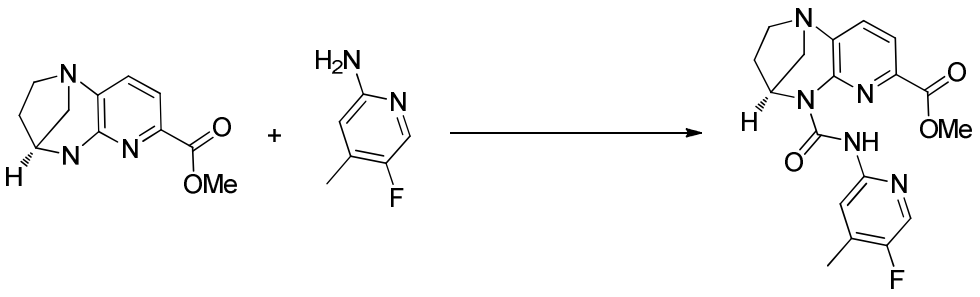
de gradiente) para proporcionar el producto deseado, 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (450 mg, 1,754 mmol, rendimiento del 52,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 234,01 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (850 mg, 2,289 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y agua (7,5 ml) se añadió LiOH (110 mg, 4,58 mmol). El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto polar y se consumió el MP. El THF se evaporó por completo y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M. El sólido obtenido se filtró y se lavó con éter de petróleo y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, ácido (4S)-5-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (700 mg, 1,932 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 358,20 $(M+H)^+$.

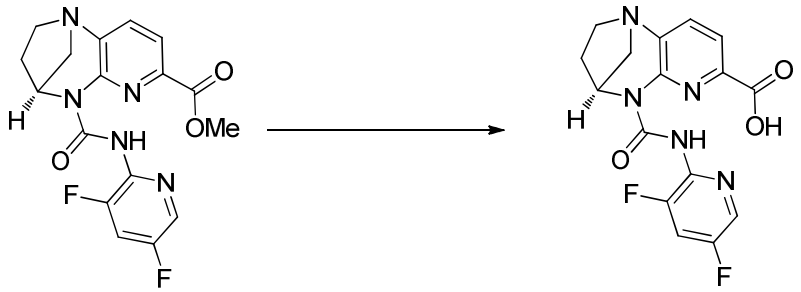
Síntesis de 5-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 5,47 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml), se añadió

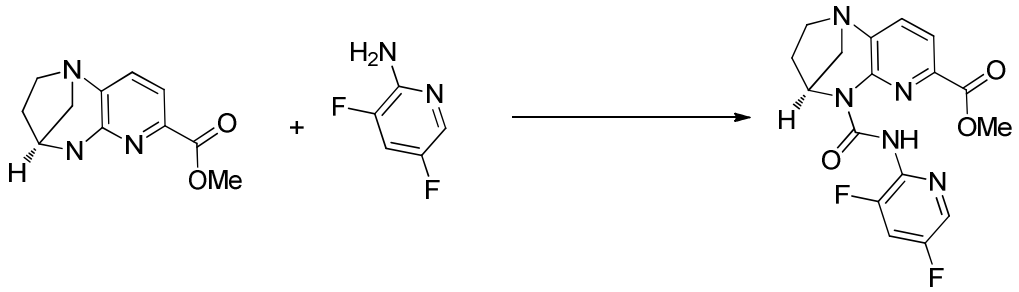
trifosgeno (1,299 g, 4,38 mmol) seguido de TEA (2,289 ml, 16,42 mmol), la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min, después se añadió 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina (0,690 g, 5,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido para formar un punto no polar. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto deseado. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 (eluido como EtOAc al 60 % en éter de petróleo). La fracción que contenía compuesto puro se evaporó para obtener el producto puro deseado, 5-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 2,342 mmol, rendimiento del 42,8 %) en forma de un sólido de color pardo claro, CLEM (*m/z*): 372,23 $(M+H)^+$.

Síntesis de ácido (4S)-5-((3,5-difluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



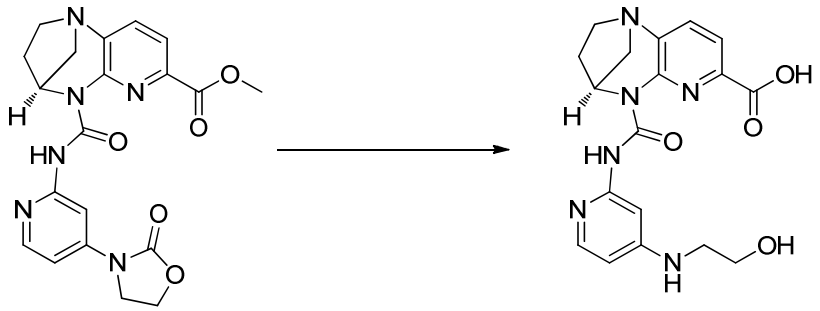
A una solución agitada de 5-((3,5-difluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (850 mg, 2,265 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) y agua (7,5 ml) se añadió LiOH (54,2 mg, 2,265 mmol). El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de un punto polar y se consumió el MP. El THF se evaporó por completo y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M. El sólido obtenido se filtró y se lavó con éter de petróleo y se secó a alto vacío para obtener el producto puro deseado, ácido (4S)-5-((3,5-difluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico
(700 mg, 1,918 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 362,16 $(M+H)^+$.

Síntesis de 5-((3,5-difluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 5,47 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml), se añadió trifosgeno (1,624 g, 5,47 mmol), seguido de TEA (0,763 ml, 5,47 mmol), la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min, después se añadió 3,5-difluoropiridin-2-amina (0,712 g, 5,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido para formar un punto no polar. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto deseado. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 (eluido como EtOAc al 60 % en éter de petróleo). La fracción que contenía compuesto puro se evaporó para obtener el producto puro deseado, 5-((3,5-difluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (900 mg, 2,278 mmol, rendimiento del 41,6 %) en forma de un sólido de color pardo claro, CLEM (*m/z*): 376,23 $(M+H)^+$.

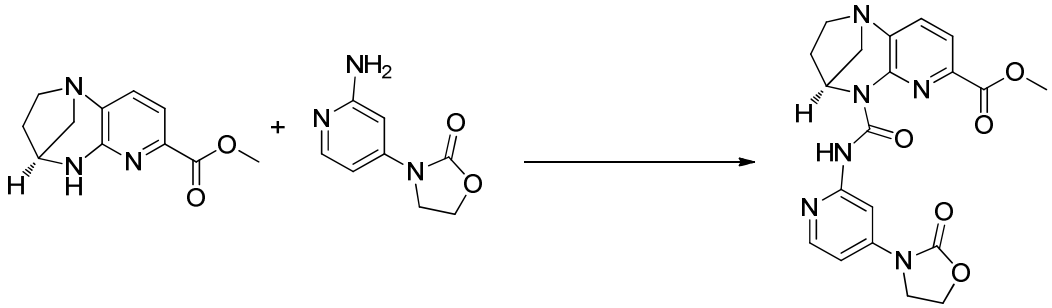
Síntesis de ácido (4S)-5-((4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



A una solución agitada de 5-((4-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,2 g, 2,83 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) y agua (15 ml) a 28 ºC. Después, la mezcla

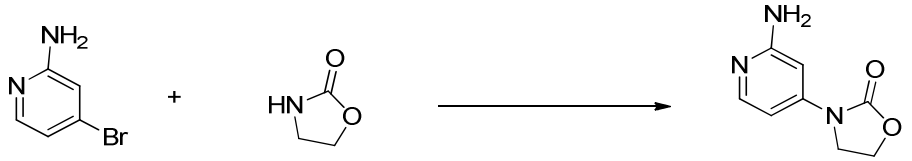
de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió LiOH (0,339 g, 14,14 mmol) a 0 ºC y mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 4 h. El progreso de reacción se controló por TLC y CLEM. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida y el producto en bruto obtenido se recogió y se ajustó a pH 2-4 con una solución 1 N de HCl. Después extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se lavó con solución de salmuera (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró para obtener un compuesto en bruto, CLEM (*m/z*): 385,2 $(M+H)^+$.

Síntesis de 5-((4-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



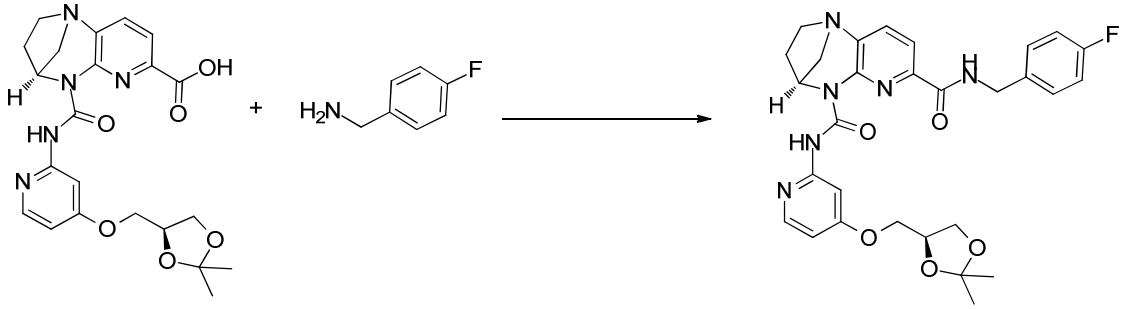
A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,25 g, 5,70 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) a 28 ºC. Después se añadió trifosgeno (1,015 g, 3,42 mmol) y trietilamina (4,77 ml, 34,2 mmol) a 10 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 4 h. Después, se añadió 3-(2-aminopiridin-4-il)oxazolidin-2-ona (1,532 g, 8,55 mmol) a la mezcla de reacción a 28 ºC y se agitó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se lavó con solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (malla 100:200) para proporcionar 5-((4-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo puro (1,5 g, 3,36 mmol, rendimiento del 58,9 %), CLEM (*m/z*): 425,13 $(M+H)^+$.

Síntesis de 3-(2-aminopiridin-4-il)oxazolidin-2-ona



A una solución agitada de 4-bromopiridin-2-amina (2,0 g, 11,56 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió oxazolidin-2-ona (1,510 g, 17,34 mmol), carbonato potásico (3,20 g, 23,12 mmol), yoduro de cobre (I) (0,220 g, 1,156 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,204 g, 2,312 mmol) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó en un microondas a 110 ºC durante 1 h y el progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con agua (30 ml) y se agitó durante 20 minutos, el sólido se filtró y se secó al vacío para obtener 3-(2-aminopiridin-4-il)oxazolidin-2-ona (1,5 g, 8,13 mmol, rendimiento del 70,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 180,0 $[M+H]^+$.

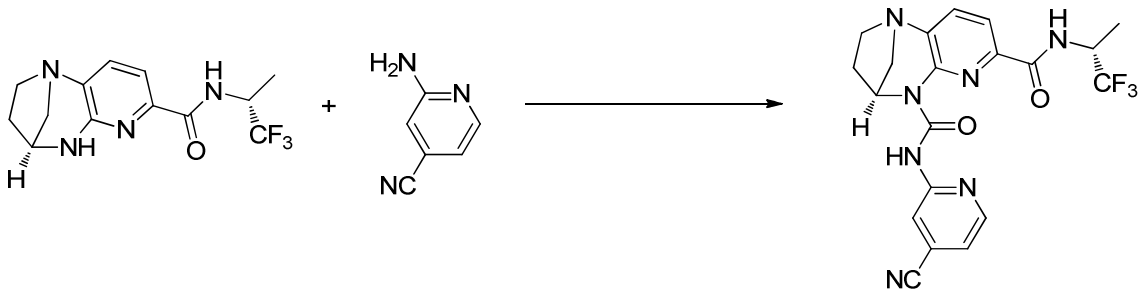
Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se añadieron HATU (626 mg, 1,647 mmol) seguido de DIPEA (0,192 ml, 1,098 mmol) a una solución de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,098 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) a 25 ºC, se agitaron durante 1 h y se añadió (4-fluorofenil)metanamina (0,206 ml, 1,647 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (2 x300 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) y se eluyó con MeOH al 2 %-DCM para proporcionar (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-

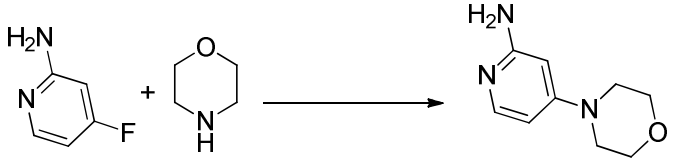
il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (301,5 mg, 0,530 mmol, rendimiento del 48,3 %), CLEM (*m/z*): 563,28 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-cianopiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



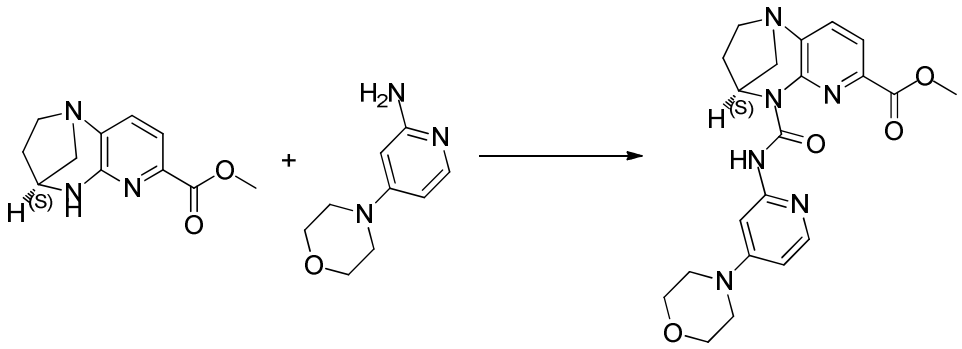
A una solución agitada de (4S)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (3,2 g, 10,66 mmol) en THF(50 ml) se añadió TEA (8,91 ml, 63,9 mmol) y trifosgeno (2,214 g, 7,46 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. Después de 1 h, se añadió 2-aminoisonicotinonitrilo (2,54 g, 21,31 mmol) a la masa de reacción en una carga a 0º C y se calentó el MR a 60 ºC, se mantuvo a 60 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, La masa de reacción se filtró para retirar sales. El filtrado recogido se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (2 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (100-200) y se eluyó con EtOAc al 65 -70 %-éter de petróleo. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para obtener el compuesto (4S)-N5-(4-cianopiridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (1,1 g, 2,430 mmol, rendimiento del 22,80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 446,12 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-morfolinopiridin-2-amina



A una suspensión de 4-fluoropiridin-2-amina (2,0 g, 17,84 mmol) en morfolina (7,77 g, 89 mmol) se añadió carbonato potásico (12,33 g, 89 mmol), yoduro de cobre (I) (0,340 g, 1,784 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,315 g, 3,57 mmol) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó en un microondas a 110 ºC durante 1 h y el progreso de la reacción se controló por TLC (sistema de elusión de TLC: MeOH al 10 % en DCM, R_f-: 0,1; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (3 x 5 ml) para proporcionar 4-morfolinopiridin-2-amina (1,7 g, 9,15 mmol, rendimiento del 51,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 180,26 $[M+H]^+$.

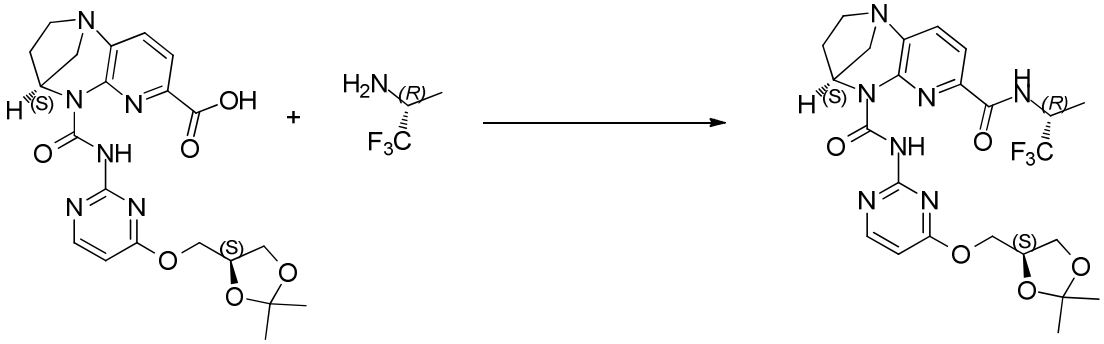
Síntesis de 5-((4-morfolinopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



A una solución agitada de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (500 mg, 2,281 mmol), trietilamina (1,589 ml, 11,40 mmol) y trifosgeno (677 mg, 2,281 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno, agitada a ta durante 2 h. Se añadió 4-morfolinopiridin-2-amina (817 mg, 4,56 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 h (eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a ta, se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando alúmina neutra y se eluyó en EtOAc al 20 % en éter de petróleo para proporcionar 5-((4-morfolinopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (400 mg, 0,909 mmol, rendimiento del 39,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 425,07

$[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



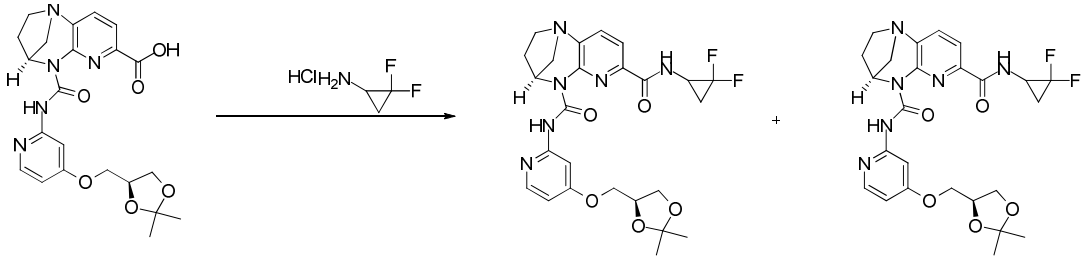
A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (800 mg, 1,753 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (500 ml) se añadieron DIPEA (0,918 ml, 5,26 mmol), seguido de HATU (1000 mg, 2,63 mmol), La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Después de 1 h, se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (297 mg, 2,63 mmol), La mezcla de reacción resultante se agitó a 27 ºC durante 16 h. (sistema de TLC: EtOAc, F*r*: 0,5). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto, que se purificó mediante una columna de alúmina neutra (Eluyente: EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar (4S)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (550 mg, 0,987 mmol, rendimiento del 56,3 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*): 552,21 $[M+H]^+$.

(4S)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

y

(4S)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-

dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,5 g, 3,29 mmol) en piridina (10 ml). A esta se añadió EDC (1,894 g, 9,88 mmol) a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min, después se añadió hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (0,512 g, 3,95 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto obtenido se purificó mediante una columna usando sílice (malla 100-200/MeOH al 3 %/DCM como eluyente), las fracciones recogidas se concentraron para obtener 500 mg de compuesto puro. El compuesto puro obtenido se purificó por SFC.

Después se realizó purificación de SFC para obtener (4S)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (200 mg, 0,374 mmol, rendimiento del 11,36 %), CLEM (*m/z*): 531,39 $[M+H]^+$.

(Pico 1) (230 mg, 0,414 mmol, rendimiento del 7,77 %) y (4S)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (160 mg, 0,301 mmol, rendimiento del 9,13 %), CLEM (*m/z*): 531,07 $[M+H]^+$.

Condición de SFC:

Columna/dimensiones : Chiralpak IC (250 x 30) mm, 5 µ

% de CO2 : 60,0 %

% de codisolvente : 40,0 % (100 % de IPA)

Flujo total : 100,0 g/min

Contrapresión : 100,0 bar

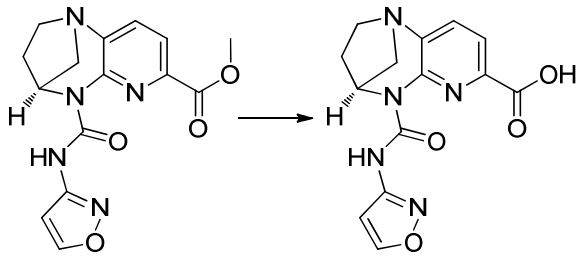
UV : 212 nm

Tiempo de pila : 8,0 min

Carga/Iny. : 16,0 mg

Detalles del instrumento*:* Marca/Modelo: Thar SFC-200-005

Síntesis de ácido (4S)-5-(isoxazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



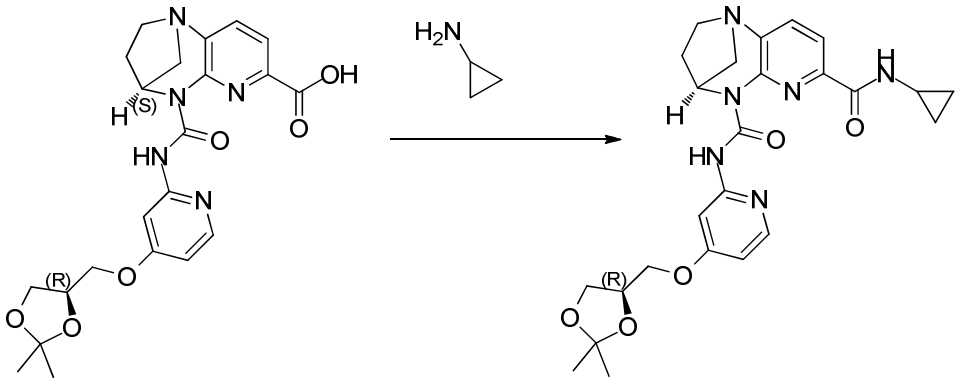
A una solución de 5-(isoxazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,3 g, 3,95 mmol), en tetrahidrofurano (THF) (50 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió una solución de LiOH (0,284 g, 11,84 mmol) en agua (50 ml) gota a gota durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua fría (20 ml), se lavó con DCM (2 x 50 ml), la capa acuosa se neutralizó con HCl 1 N (40 ml) para obtener un sólido pegajoso, se extrajo con MeOH al 20 %\DCM (2 x 30), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado. El compuesto se trituró con éter dietílico (2 x 40 ml). El sólido resultante se filtró a través de un embudo Büchner, se secó al vacío para obtener el ácido (4S)-5-(isoxazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 2,95 mmol, rendimiento del 74,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 316,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(isoxazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



Se recogieron 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2 g, 9,12 mmol), trietilamina (3,81 ml, 27,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) a 0 ºC, la solución de color amarillo resultante se agitó durante 10 min. Después se añadió trifosgeno (1,354 g, 4,56 mmol) en una porción a 0 ºC. La suspensión de color amarillo resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La solución en THF (30 ml) de isoxazol-3-amina (1,150 g, 13,68 mmol) se añadió a la suspensión de color amarillo anterior a 0 ºC durante un periodo de 5 min. La suspensión de color amarillo resultante se calentó a 70 ºC durante 24 h. El progreso de reacción se controló por TLC con EtOAc al 80 % en éter de petróleo, la TLC indicó la formación de múltiples puntos después de 24 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml), acetato de etilo (300 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de gel de sílice (40 g, EtOAc al 50 % en éter de pet.). La columna se eluyó con un gradiente de EtOAc en Hexano. El compuesto deseado se eluyó con EtOAc al 50 % en hexano. Las fracciones que contenían compuesto puro se concentraron a presión reducida para proporcionar el 5-(isoxazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,4 g, 3,26 mmol, rendimiento del 35,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 330,10 $[M+H]^+$.

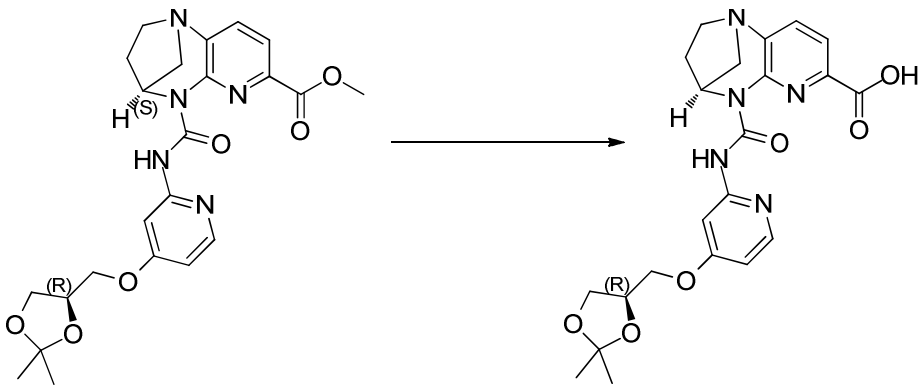
Síntesis de (4S)-N7-ciclopropil-N5-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución de ácido (4S)-5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 2,196 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió TEA (0,765 ml, 5,49 mmol) seguido de HATU (1,670 g, 4,39 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió ciclopropanamina (0,439 g, 7,68 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar, el consumo del MP y la formación de múltiples puntos. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera(20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, MeOH al 10 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado, (4S)-N7-ciclopropil-N5-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (950 mg, 1,865 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 495,28 $[M+H]^+$.

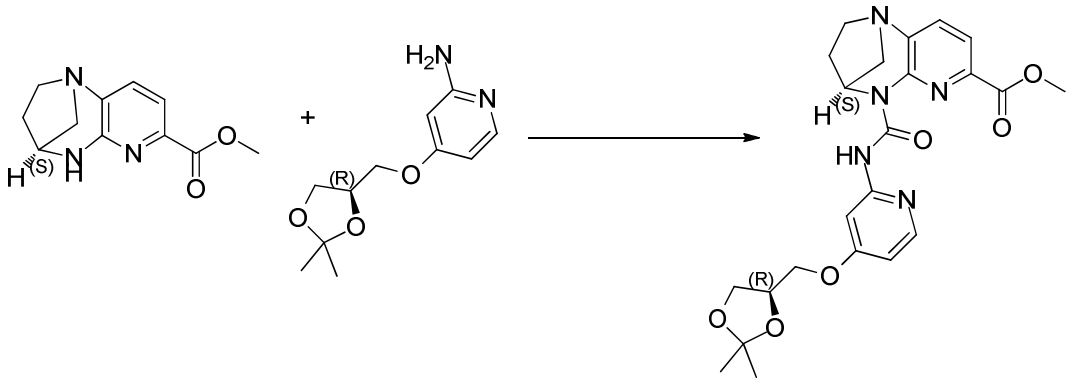
N36375-21-A1

Síntesis de ácido (4S)-5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico



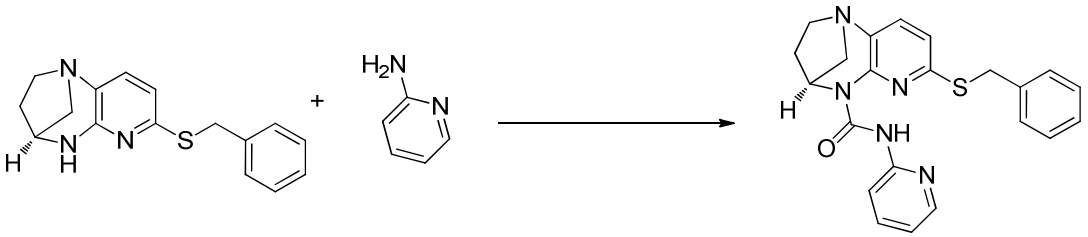
A una suspensión agitada de 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (1,00 g, 2,130 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10,00 ml), metanol (10,00 ml) y agua (10 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió LiOH (0,255 g, 10,65 mmol) en agua (3 ml) durante un periodo de 2 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación de un nuevo punto polar. La masa de reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con 6 ml de agua, después se neutralizó con ácido cítrico saturado para llevar el pH a neutro. Durante el proceso, se precipitó un material de color blanquecino, se filtró al vacío y se secó para proporcionar un sólido de color blanco, que se trituró con éter dietílico (20 ml x 2) para proporcionar ácido (4S)-5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 2,078 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 456,00 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo



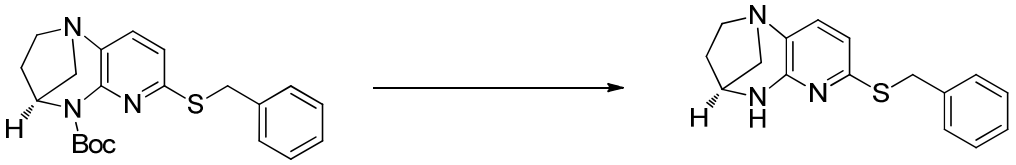
Se recogieron 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (2,25 g, 10,26 mmol), TEA (7,15 ml, 51,3 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a 0 ºC, la solución de color amarillo resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Después se añadió trifosgeno (3,05 g, 10,26 mmol) en una porción a 0 ºC. La suspensión de color amarillo resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La solución en THF (10 ml) de (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (2,301 g, 10,26 mmol) se añadió a la suspensión de color amarillo anterior a 0 ºC durante un periodo de 2 min. La suspensión de color amarillo resultante se calentó a 70 ºC durante 24 h. El progreso de reacción se controló por TLC, MeOH al 5 % en DCM, La TLC indicó la formación de múltiples puntos y el consumo completo del MP después de 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (12 g, MeOH al 5 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, 5-((4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4S)-metilo (3,2 g, 6,09 mmol, rendimiento del 59,4 %) en forma de sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*): 470,19 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S)-7-(benciltio)-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxamida



A una suspensión de (4S)-7-(benciltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina (3 g, 10,59 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) se añadió DIPEA (9,24 ml, 52,9 mmol) seguido de trifosgeno (3,14 g, 10,59 mmol) a ta. Después de agitar durante 20 min, se añadió piridin-2-amina (1,993 g, 21,17 mmol) a la masa de reacción y después la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, indicó la ausencia de material de partida y se observó la formación de un nuevo punto principal a Fr: 0,6), se añadió agua (50 ml) a la masa de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un líquido de color pardo (en bruto). El material en bruto se purificó por combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, MeOH al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto (4S)-7-(benciltio)-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxamida (2,3 g, 4,02 mmol, rendimiento del 38,0 %) en forma de un compuesto pegajoso de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 404,1 $(M+H)^+$.

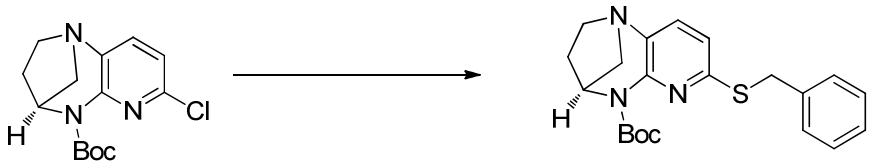
Síntesis de (4S)-7-(benciltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina



A una solución agitada de 7-(benciltio)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-terc-butilo (4,00 g, 10,43 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (20 ml, 80 mmol), la mezcla resultante se agitó a ta durante 5 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, indicó la ausencia de material de partida y se observó un nuevo punto polar), la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener (4S)-7-(benciltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

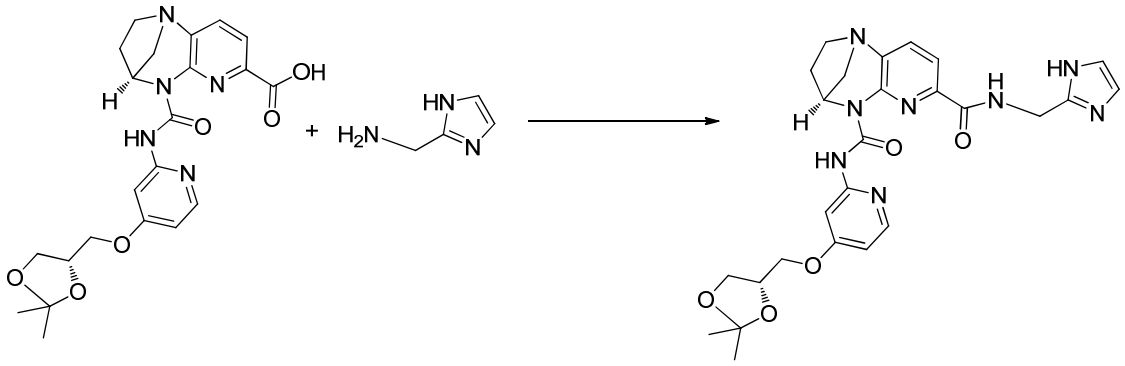
metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina (3,00 g, 9,67 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 284,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de 7-(benciltio)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-terc-butilo



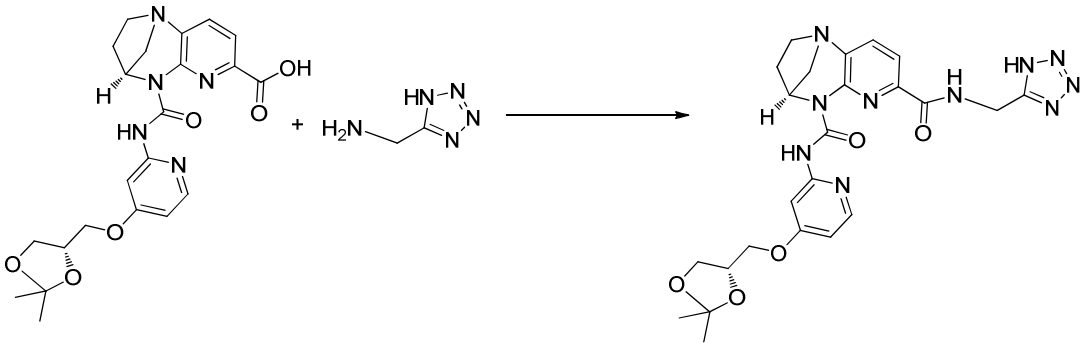
A una solución agitada de fenilmetanotiol (3,78 g, 30,4 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió terc-butóxido potásico (3,41 g, 30,4 mmol), la mezcla se agitó durante 10 min a ta. Una solución de 7-cloro-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-terc-butilo (6 g, 20,29 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió a la mezcla de reacción, la suspensión resultante se agitó a 100 ºC durante 8 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, el material de partida se había consumido por completo y el nuevo punto se observó justo por debajo del MP), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto en forma de un líquido de color pardo claro. El material en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (malla 100-200, MeOH al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para obtener 7-(benciltio)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-terc-butilo (4 g, 10,38 mmol, rendimiento del 51,2 %) en forma de un líquido de color pardo claro. CLEM (*m/z*): 384,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4S)-N7-((1H-imidazol-2-il)metil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



Se añadió DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol) a una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 0,768 mmol), (1H-imidazol-2-il)metanamina (196 mg, 1,153 mmol) y HATU (438 mg, 1,153 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 28 ºC. La mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo (30 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto. Sistema de elusión de TLC: EtOAc al 100 %; F_r-0,4; UV activo. El compuesto en bruto se purificó mediante Grace usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: MeOH, el producto se eluyó a MeOH al 10-15 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua. El disolvente se evaporó y se basificó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar (4S)-N7-((1H-imidazol-2-il)metil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (300 mg, 0,545 mmol, rendimiento del 70,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 533,04 $[M+H]^-$.

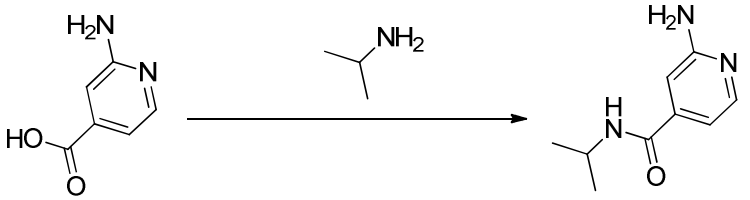
Síntesis de (4S)-N7-((1H-tetrazol-5-il)metil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4S)-5-((4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,098 mmol), hidrocloruro de (1H-tetrazol-5-il)metanamina (223 mg, 1,647 mmol) y HATU (626 mg, 1,647 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadió DIPEA (1,150 ml, 6,59 mmol) a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 28 ºC.

La mezcla de reacción se repartió entre agua (15 ml) y EtOAc (2 x 15 ml). La capa de EtOAc se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: MeOH, eluyente B al 25 % en A). Las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM, la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar (4S)-N7-((1H-tetrazol-5-il)metil)-N5-(4-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (200 mg, 0,332 mmol, rendimiento del 30,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 537,76 $[M+H]^+$.

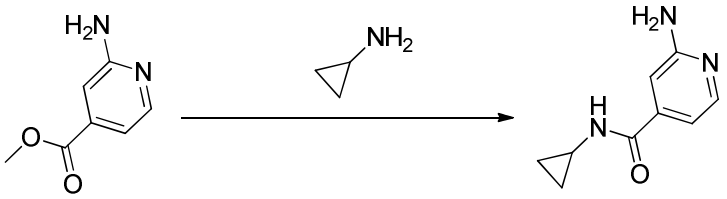
Síntesis de 2-amino-N-isopropilisonicotinamida



A una solución agitada de ácido 2-aminoisonicotínico (2,5 g, 18,10 mmol), HATU (10,32 g, 27,1 mmol) y DIPEA (9,48 ml, 54,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) a TA se añadió propan-2-amina (1,605 g, 27,1 mmol) a TA y la mezcla de

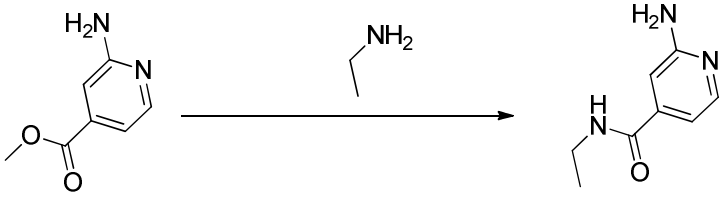
reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, el compuesto eluyó a acetato de etilo al 80 % en n-hexano para proporcionar el producto deseado, 2-amino-N-isopropilisonicotinamida (1,25 g, 6,56 mmol, rendimiento del 36,2 %). (TLC: acetato de etilo puro, valor de F_r: 0,5, UV activo). CL-EM: (*m/z*) = 180,1$(M+H)^+$.

Síntesis de 2-amino-N-ciclopropilisonicotinamida



A una solución agitada de 2-aminoisonicotinato de metilo (2 g, 13,14 mmol) y ciclopropanamina (7,50 g, 131 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (10 ml) a TA, y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h. (sistema de TLC: acetato de etilo. valor de Fr: 0,3, UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 150 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 100 ml de agua y 50 ml de una solución de salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, 2-amino-N-ciclopropilisonicotinamida (1 g, 5,62 mmol, rendimiento del 42,8 %). CL-EM: (*m/z*): 178,0 $(M+H)^+$.

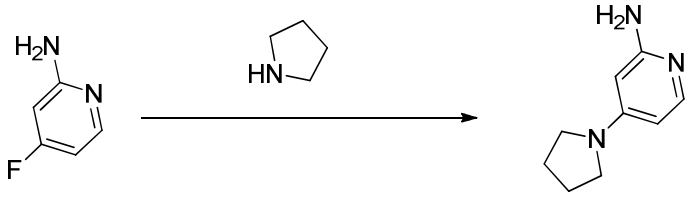
Síntesis de 2-amino-N-etilisonicotinamida



Se añadió etanamina (Ac. al 70 %) (0,593 g, 13,14 mmol) a 2-aminoisonicotinato de metilo (2 g, 13,14 mmol) a TA, después se calentó a 70 ºC durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró al vacío. Este se repartió

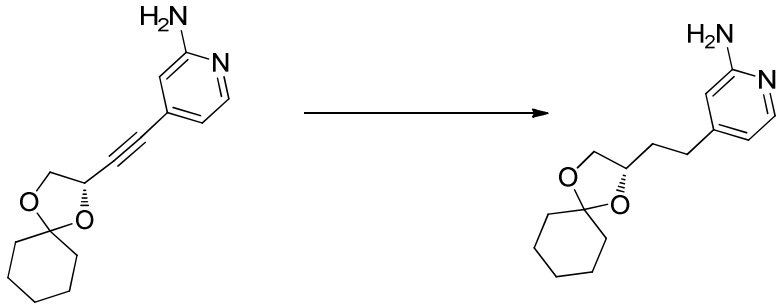
entre agua (10 ml x 2) y EtOAc (10 ml x 2). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener 2-amino-N-etilisonicotinamida en bruto (2,1 g, 10,13 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de una goma de color pardo. CLEM (*m/z*): 166,17 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(pirrolidin-1-il)piridin-2-amina



A una solución de 4-fluoropiridin-2-amina (1,5 g, 13,38 mmol), pirrolidina (2,85 g, 40,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió carbonato potásico (7,40 g, 53,5 mmol), yoduro de cobre (I) (0,255 g, 1,338 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,236 g, 2,68 mmol) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó en un microondas a 110 ºC durante 1 h (sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, R_f-: 0,1; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (3 x 10 ml) para proporcionar 4-(pirrolidin-1-il)piridin-2-amina (1,0 g, 5,90 mmol, rendimiento del 44,1 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 164,10 $[M+H]^+$.

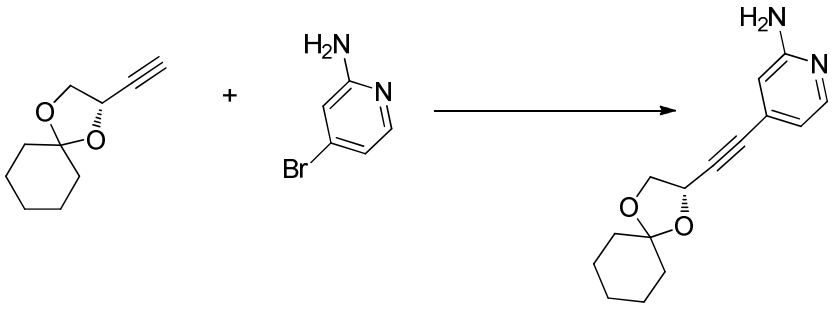
Síntesis de (S)-4-(2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etil)piridin-2-amina



A una solución agitada de (S)-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-iletinil)piridin-2-amina (4 g, 15,48 mmol) en metanol (300 ml) se añadió Pd/C (1,0 g, 0,940 mmol) en un 50 % de agua en un matraz de hidrogenación. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el MP se había consumido y que se había formado

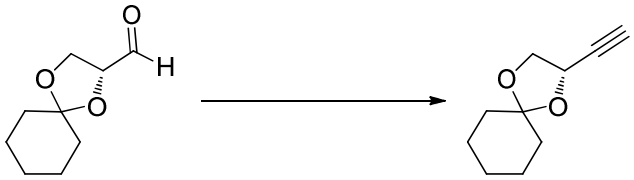
un punto polar. La reacción se filtró a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-4-(2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etil)piridin-2-amina (3,0 g, 11,44 mmol, rendimiento del 73,8 %) en forma de un sólido pegajoso de color pardo. CLEM (*m/z*): 263,63 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-iletinil)piridin-2-amina



A una solución agitada de 4-bromopiridin-2-amina (4 g, 23,12 mmol) y (S)-2-etinil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (5,00 g, 30,1 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se añadió TEA (9,67 ml, 69,4 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min minutos. A la mezcla de reacción se cloruro de añadió bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,162 g, 0,231 mmol), trifenilfosfina (0,121 g, 0,462 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,044 g, 0,231 mmol), se desgasificó de nuevo durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100, eluyente MeOH al 3 % en DCM) para proporcionar (S)-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-iletinil)piridin-2-amina (4,0 g, 11,59 mmol, rendimiento del 50,1 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 259,22 $[M+H]^+$.

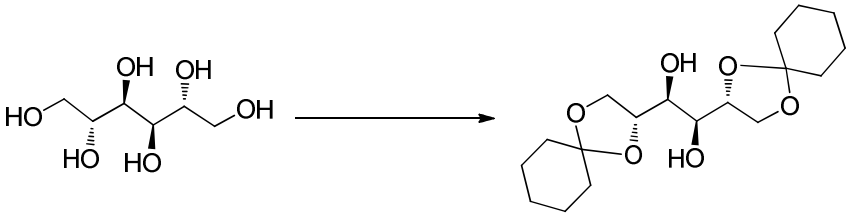
Síntesis de (S)-2-etinil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano



A una solución agitada de (R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carbaldehído (12 g, 70,5 mmol) en metanol (300 ml) se añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (21,67 g, 113 mmol) y se siguió de la adición en porciones de K_2CO_3 (21,44 g, 155 mmol)

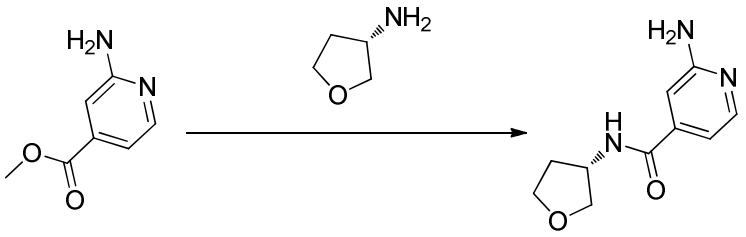
a la mezcla de reacción durante un periodo de 30 min a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó que el MP se había consumido. La mezcla de reacción se extrajo con n-pentano (3 X 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (100 ml), una solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-2-etinil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (9,0 g, 54,1 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un compuesto oleoso de color amarillo pálido.

Síntesis de (1S,2S)-1,2-di((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etano-1,2-diol



A una solución agitada de (2R,3R,4R,5R)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexanol (45 g, 247 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (100 ml) se añadió ciclohexanona (75 ml, 744 mmol), ortoformiato de trietilo (25 ml, 150 mmol) y $BF_3.OEt_2$ (3 ml, 23,67 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 12 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se vertió en una solución de $NaHCO_3$ enfriada con hielo, se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua enfriada con hielo (2 x 500 ml), una solución de salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se lavó con N-pentano y éter dietílico (2: 1) y se secó bien para proporcionar (1S,2S)-1,2-di((R)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etano-1,2-diol (42 g, 123 mmol, rendimiento del 49,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de (S)-2-amino-N-(tetrahidrofurano-3-il)isonicotinamida



A una solución agitada de 2-aminoisonicotinato de metilo (2 g, 13,14 mmol) y (S)-tetrahidrofurano-3-amina (1,145 g, 13,14 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) a TA.

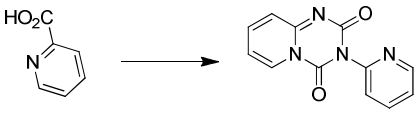
La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 ºC. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró al vacío. Este se repartió entre agua (10 ml x 2) y EtOAc (10 ml x 2). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener (S)-2-amino-N-(tetrahidrofurano-3-il)isonicotinamida (1,5 g, 4,35 mmol, rendimiento del 33,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
(eluyente de TLC: acetato de etilo puro: F*r*: 0,2; UV activo). CLEM (*m/z*): 208,1 $[M+H]^+$

Síntesis de 5-cloropiridazin-3-amina



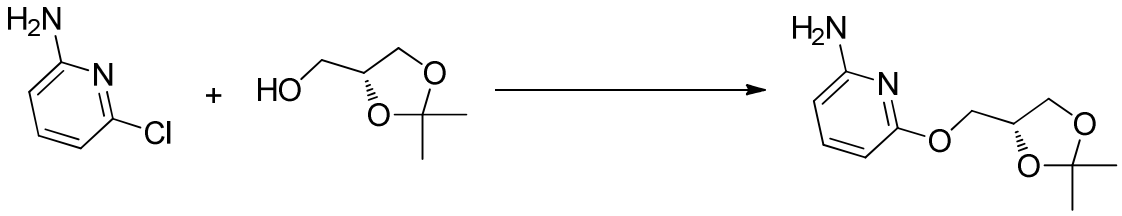
A 3,5-dicloropiridazina pura (20 g, 134 mmol), a temperatura ambiente se añadió hidróxido de amonio (500 ml, 1,28E+04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 16 h en un autoclave. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío para obtener un sólido. A este se añadió éter dietílico (100 ml), se filtró y se secó para proporcionar 5-cloropiridazin-3-amina (15 g, 116 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (*m/z*): 129,87 $(M+H)^+$.

Síntesis de 3-(piridin-2-il)-2H-pirido[1,2-a][1,3,5]triazin-2,4(3H)-diona



A una solución de ácido picolínico (1 g, 8,12 mmol) en tolueno (25 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió fosforazidato de difenilo (2,235 g, 8,12 mmol) y TEA (1,132 ml, 8,12 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, esa mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el sólido se lavó con tolueno para proporcionar el compuesto 3-(piridin-2-il)-2H-pirido[1,2-a][1,3,5]triazin-2,4(3H)-diona (600 mg, 2,352 mmol, rendimiento del 29,0 %), CLEM (*m/z*) 241,2 $[M+H]^+$.

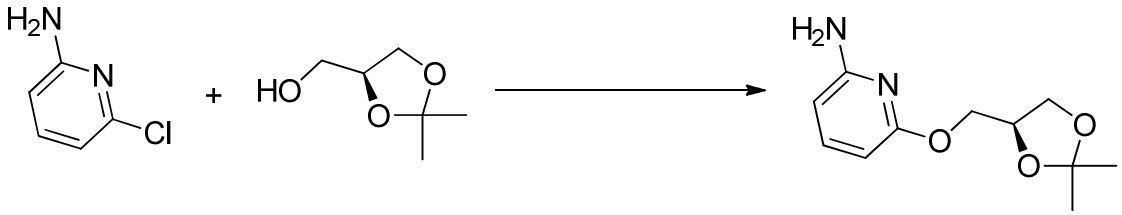
Síntesis de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina



A una suspensión agitada de NaH (11,67 g, 292 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió una solución de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (25,7 g, 194 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (100 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. Después de 10 min, se añadió una solución de 6-cloropiridin-2-amina (25 g, 194 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (100 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 36 h. La TLC indicó una pequeña cantidad de material de partida junto con el producto.

La mezcla de reacción se vertió en hielo agua fría (600 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 300 ml) para retirar el exceso de NMP. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 como eluyente (EtOAc al 12-15 % en éter de petróleo) para obtener (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (10 g, 44,6 mmol, rendimiento del 22,93 %) en forma de un líquido pegajoso de color amarillo.

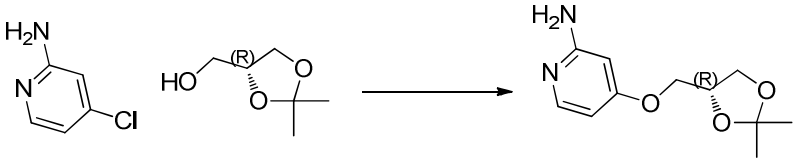
Síntesis de (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina



A una suspensión agitada de NaH (62,2 g, 1556 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP) (800 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió una solución de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (206 g, 1556 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP) (300 ml) gota a gota durante 2 h. Después de agitar durante 10 min más, se añadió una solución de 6-cloropiridin-2-amina (200 g, 1556 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (300 ml) gota a gota durante 30 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 48 h. La TLC indicó que había material de partida. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada

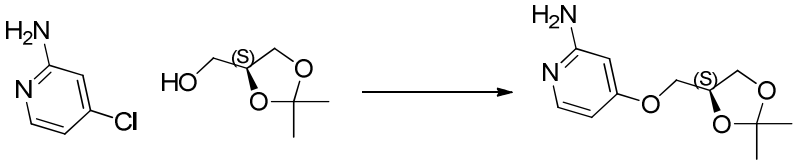
con hielo (2000 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 1000 ml) para retirar el exceso de NMP. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 (eluyente EtOAc al 12-15 % en éter de petróleo) para obtener el producto puro deseado, (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (75 g, 325 mmol, rendimiento del 20,92 %) en forma de un líquido viscoso de color amarillo. CLEM (*m/z*): 225 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina



A una suspensión de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (3,000 g, 22,70 mmol), 4-cloropiridin-2-amina (1,459 g, 11,35 mmol) y sodio (0,522 g, 22,70 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 140 ºC durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en MeOH y se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y eluyendo con MeOH al 2-3 %/DCM para obtener el compuesto puro (1,1 g, 21 %), CLEM (*m/z*) 225,2 $[M+H]^+$.

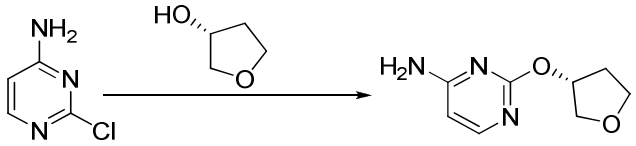
Síntesis de (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina



A una suspensión de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (3,000 g, 22,70 mmol), 4-cloropiridin-2-amina (1,459 g, 11,35 mmol) y sodio (0,522 g, 22,70 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 140 ºC durante 16h antes de enfriarse a temperatura ambiente, se disolvió en MeOH y se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en

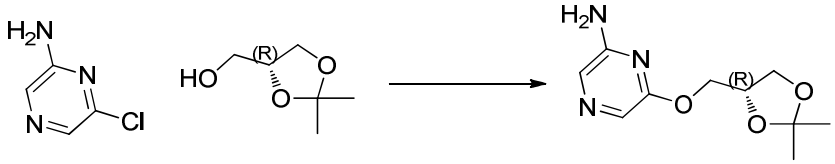
columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-3 %/DCM para dar el producto deseado (1,2 g, 22 %), CLEM (*m/z*) 225,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*R*)-2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)pirimidin-4-amina



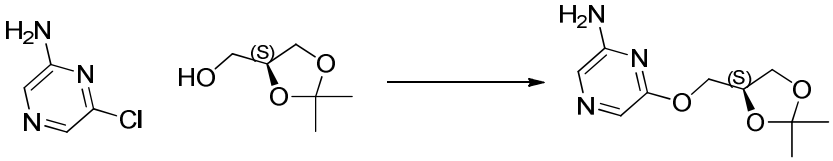
A una solución agitada de (*R*)-tetrahidrofurano-3-ol (2,72 g, 30,9 mmol) en THF (30 ml) se añadió NaH (0,926 g, 23,16 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esta se añadió en porciones 2-cloropirimidin-4-amina (2,0 g, 15,44 mmol) durante aproximadamente 15 min y se calentó a 70 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y posteriormente se enfrió a 0 ºC, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) para proporcionar (*R*)-2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)pirimidin-4-amina (1,6 g, 8,839 mmol, rendimiento del 51,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Síntesis de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina



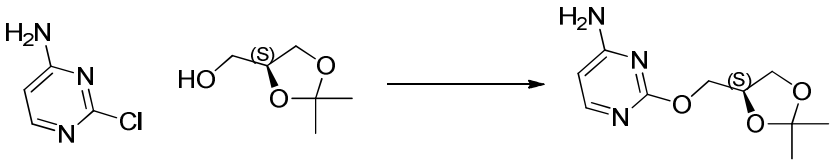
A una solución de 6-cloropirazin-2-amina (5 g, 38,6 mmol), hidruro sódico (2,316 g, 57,9 mmol) y (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (5,61 g, 42,5 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, una mezcla de reacción y se agitó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH. Las fracciones con producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido (2,8 g, 11,9 mmol, 31 %), CLEM (*m/z*) 225,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina



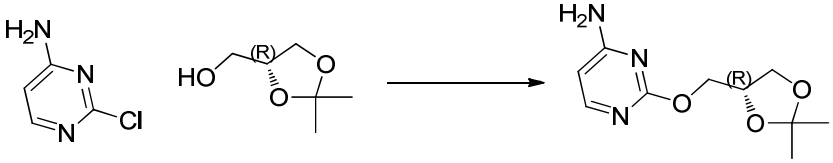
Se recogieron 6-cloropirazin-2-amina (0,980 g, 7,57 mmol), (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (2 g, 15,13 mmol) y sodio (0,348 g, 15,13 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 130 ºC durante 16 h y después la mezcla de reacción se inactivó con metanol y agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto (1 g, 4,26 mmol, rendimiento del 28,2 %), CLEM (*m/z*) 265,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina



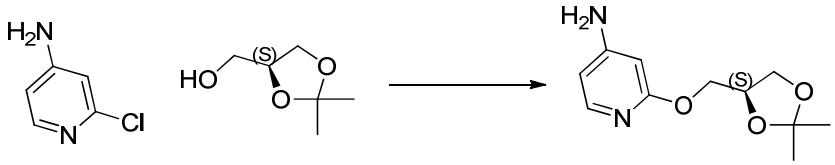
A una suspensión de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (10,20 g, 77 mmol) y NaH (4,63 g, 116 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió 2-cloropirimidin-4-amina (5 g, 38,6 mmol) en porciones durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ ac. y después se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con Hex al 50 %/EtOAc. Las fracciones recogidas se evaporaron para dar el producto deseado (3 g, 11,84 mmol, rendimiento del 30,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*) 226,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina



A una solución de hidruro sódico (0,817 g, 34,1 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (3 g, 22,70 mmol) en THF (5 ml) durante 1 min y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió 2-cloropirimidin-4-amina (2,059 g, 15,89 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 X 100 ml). Después, la capa orgánica combinada se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener 4,0 g del compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y eluyendo con MeOH al 2-3 %/DCM para obtener el compuesto puro (2,5 g, 10,42 mmol, 46 %), CLEM (*m/z*) 226,2 $[M+H]^+$.

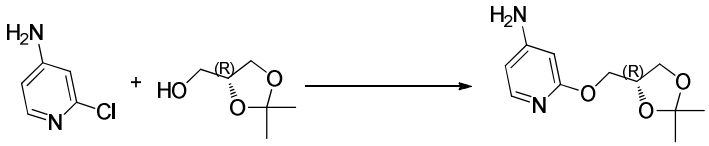
Síntesis de (S)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-amina



A una suspensión de 2-cloropiridin-4-amina (1,459 g, 11,35 mmol), (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (3,0 g, 22,70 mmol) se añadió sodio (0,522 g, 22,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 ºC durante 16 h y el progreso de la reacción se controló por

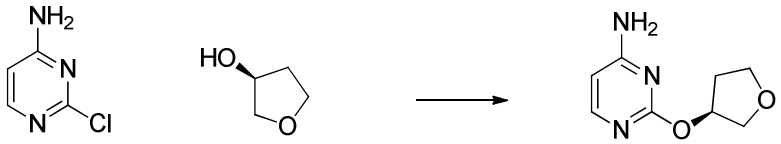
La mezcla de reacción se disolvió en MeOH, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Después, la capa orgánica combinada se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener 4,0 g del compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y eluyendo con MeOH al 2-3 %/DCM para obtener (S)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-amina (2,5 g, 10,73 mmol, rendimiento del 47,3 %), CLEM (*m/z*) 225,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-amina



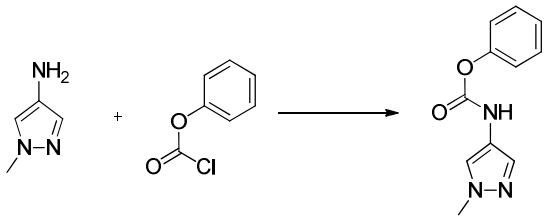
A una solución de 2-cloropiridin-4-amina (4 g, 31,1 mmol), (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (2,056 g, 15,56 mmol) y sodio (0,715 g, 31,1 mmol) en un tubo cerrado herméticamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 140 ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con MeOH, seguido de agua. La masa de reacción se extrajo con el EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera y se retiró por secado con sulfato sódico, y se filtró y se retiró por completo mediante destilación. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con Hex/EtOAc (1:1), las fracciones recogidas se evaporaron para dar el producto deseado (2,250 g, 9,93 mmol, rendimiento del 31,9 %), CLEM (*m/z*) 225,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)pirimidin-4-amina



A una solución agitada de 2-cloropirimidin-4-amina (2 g, 15,44 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió NaH (0,741 g, 30,9 mmol) en porciones durante un periodo de 5 min a temperatura ambiente. Después, la reacción se agitó a 30 ºC durante aproximadamente 10 min. A la reacción anterior se añadió (S)-tetrahidrofurano-3-ol (1,088 g, 12,35 mmol) a 30 ºC y se agitó a 80 ºC durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo a 0 ºC y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó concienzudamente con agua y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto. El producto en bruto se trituró con éter de petróleo, CLEM (*m/z*) 182,2 $[M+H]^+$.

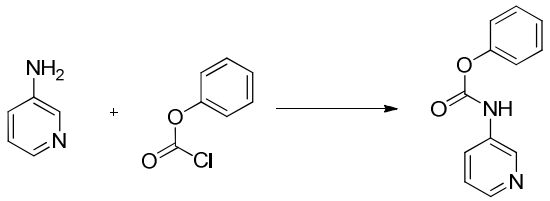
Síntesis de (1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de fenilo



Se añadió carbonocloridato de fenilo (2,90 g, 18,53 mmol) a una solución agitada de piridina (3,12 ml, 38,6 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) a 0 ºC y se agitó durante

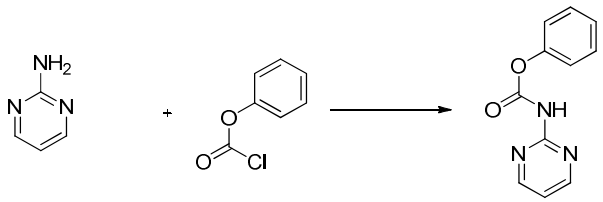
15 min, y se siguió de la adición de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (1,5 g, 15,45 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después del consumo del material de partida (controlado por TLC), se añadió agua enfriada con hielo, la capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se filtró a través de sulfato sódico y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando (gel de sílice) 60-120 y se eluyó en acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el producto deseado (1,6 g, 6,41 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color pardo claro, CLEM (*m/z*) 218,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de piridin-3-ilcarbamato de fenilo



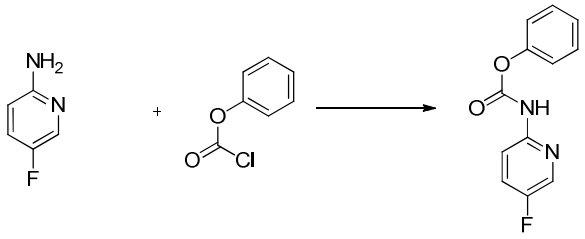
A una solución de carbonocloridato de fenilo (2,163 g, 13,81 mmol) y piridina (1,375 ml, 17,00 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió piridin-3-amina (1,0 g, 10,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). La capa de DCM combinada se lavó con agua y retiró por secado con sulfato sódico, se filtró y se concentró a alto vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 20 %/Hexano. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar el producto deseado (1,3 g, 6,01 mmol, 57 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*) 215,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de pirimidin-2-ilcarbamato de fenilo



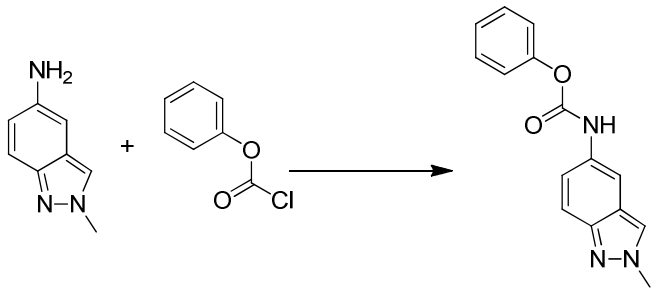
A una solución de carbonocloridato de fenilo (2,140 g, 13,67 mmol) y piridina (1,361 ml, 16,82 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió pirimidin-2-amina (1,0 g, 10,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). La capa de DCM combinada se lavó con agua y retiró por secado con sulfato sódico, se filtró y se concentró a alto vacío para obtener un producto en bruto. Esto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 20 %/Hexano. Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar el producto deseado (1,6 g, 6,49 mmol, 61,7 %), CLEM (*m/z*) 216,3 $(M+H)^+$.

Síntesis de (5-fluoropiridin-2-il)carbamato de fenilo



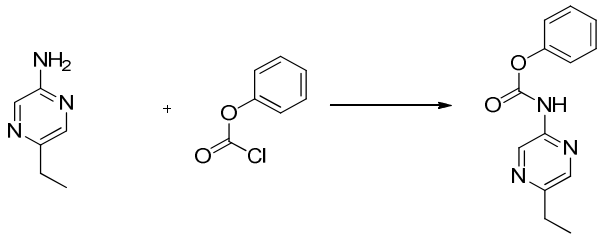
A una solución de carbonocloridato de fenilo (1,397 g, 8,92 mmol) y piridina (0,721 ml, 8,92 mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió 5-fluoropiridin-2-amina (1,0 g, 8,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, seguido de una solución de salmuera y se retiró por secado con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado (1,4 g, 5,94 mmol, 67 %), CLEM (*m/z*) 233,2 $(M+H)^+$.

Síntesis de (2-metil-2H-indazol-5-il)carbamato de fenilo



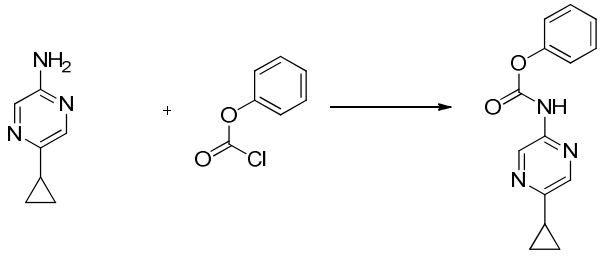
A una solución de carbonocloridato de fenilo (1,064 g, 6,79 mmol) y piridina (0,550 ml, 6,79 mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió 2-metil-2H-indazol-5-amina (1 g, 6,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido de una solución de salmuera y se retiró por secado con sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener (2-metil-2H-indazol-5-il)carbamato de fenilo (1,3 g, 4,82 mmol, rendimiento del 70,9 %), CLEM (*m/z*) 268,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de (5-etilpirazin-2-il)carbamato de fenilo



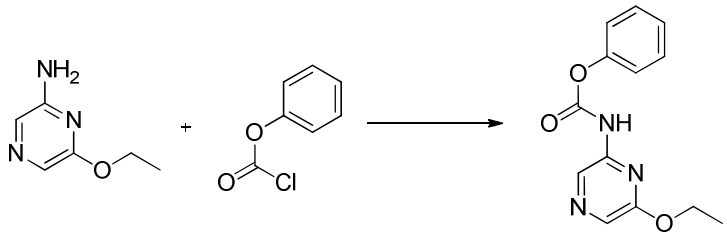
Se añadió gota a gota piridina (1,051 ml, 12,99 mmol) a una solución agitada de carbonocloridato de fenilo (1,324 ml, 10,56 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota 5-etilpirazin-2-amina (1 g, 8,12 mmol) disuelta en diclorometano (DCM) (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó a 50 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (3 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como eluyente para obtener el producto deseado en forma de un sólido esponjoso de color blanquecino (1,6 g, 6,58 mmol, 81 %), CLEM (*m/z*) 244,2 $(M+H)^+$.

Síntesis de (5-ciclopropilpirazin-2-il)carbamato de fenilo



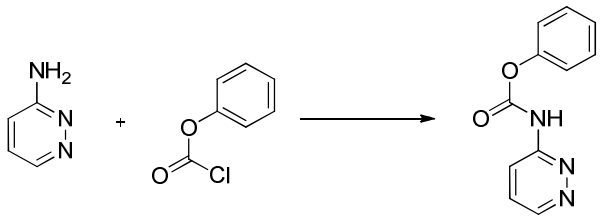
Se añadió gota a gota piridina (0,598 ml, 7,40 mmol) a una solución agitada de carbonocloridato de fenilo (0,928 ml, 7,40 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml) a 0 ºC y se agitó a TA durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota 5-ciclopropilpirazin-2-amina (1 g, 7,40 mmol) disuelta en diclorometano (DCM) (5 ml) a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200). Se usó acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como eluyente para dar el producto deseado (1,4 g, 5,31 mmol, 72 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanquecino, CLEM (*m/z*) 256,2 $(M+H)^+$.

Síntesis de (6-etoxipirazin-2-il)carbamato de fenilo



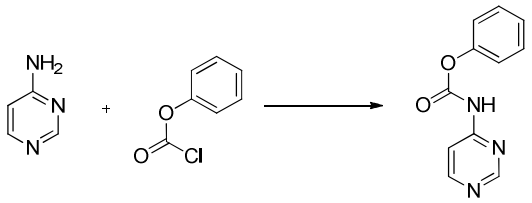
Se añadió piridina (0,930 ml, 11,50 mmol) a una solución de carbonocloridato de fenilo (1,463 g, 9,34 mmol) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min, después, se añadió 6-etoxipirazin-2-amina (1,0 g, 7,19 mmol) en DCM (15 ml) y se continuó durante 40 min más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 x 20 ml), se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto deseado (1,65 g, 5,22 mmol, rendimiento del 72,6 %) en forma de un sólido de color amarillo, CLEM (*m/z*) 260,2 $(M+H)^+$.

Síntesis de piridazin-3-ilcarbamato de fenilo



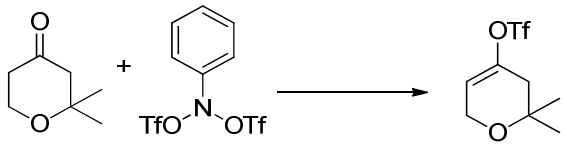
A una solución de carbonocloridato de fenilo (1,070 g, 6,83 mmol), piridina (0,665 g, 8,41 mmol) en diclorometano (10 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno 25 ºC, se añadió una suspensión de piridazin-3-amina (0,5 g, 5,26 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. Después, la fase orgánica se lavó con 3 ml de agua, 3 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se lavó con hexano, se secó a presión reducida, CLEM (*m/z*) 216,2 $(M+H)^+$.

Síntesis de pirimidin-4-ilcarbamato de fenilo



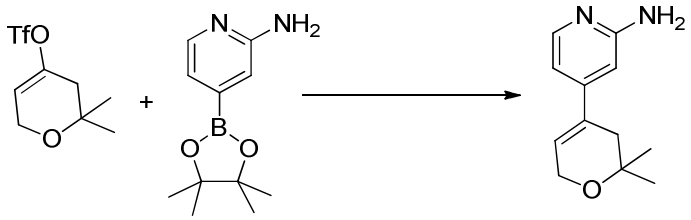
A una solución de carbonocloridato de fenilo (1,070 g, 6,83 mmol), piridina (0,665 g, 8,41 mmol) en DCM (15 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 25 ºC, se añadió una suspensión de pirimidin-4-amina (0,5 g, 5,26 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. La fase orgánica se lavó con 3 ml de agua, 3 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto en bruto se lavó con hexano y después se secó a presión reducida para dar el producto deseado (500 mg, 1,95 mmol, 37 %), CLEM (*m/z*) 215,9 $(M+H)^+$.

Síntesis de trifluorometanosulfonato de 2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo



Se añadió LDA (2,75 ml, 20,29 mmol) a una solución agitada de 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,0 g, 15,60 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a -78 ºC y se agitó durante 20 min. Se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (3,98 ml, 18,73 mmol) a -78 ºC y se agitó a 28 ºC durante 19 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con éter (2 x 30 ml), se lavó con una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200) y se eluyó con EtOAc al 15 % en hexano (sistema de gradiente) para proporcionar el producto deseado, trifluorometanosulfonato de 2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (2,4 g, 5,98 mmol, rendimiento del 38,3 %) en forma de un líquido amarillo pálido. CGEM (*m/z*): 260 $[M+H]^+$.

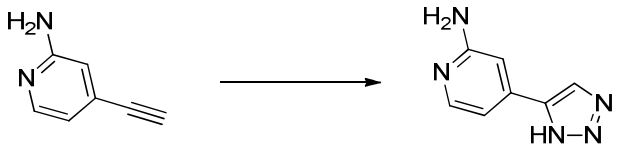
Síntesis de 4-(2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina



Una suspensión de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,0 g, 4,54 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (2,365 g, 9,09 mmol) y fosfato tripotásico (2,89 g, 13,63 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó y se desgasificó con argón a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,186 g, 0,227 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se agitó 4 h a 90 ºC. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se recogió, se concentró y se disolvió con EtOAc (20 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (10 ml), seguido de una solución de salmuera (10 ml) y se retiró pos secado con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando alúmina neutra y se eluyó con DCM al 100 % (sistema de gradiente) para proporcionar el producto deseado, 4-(2,2-

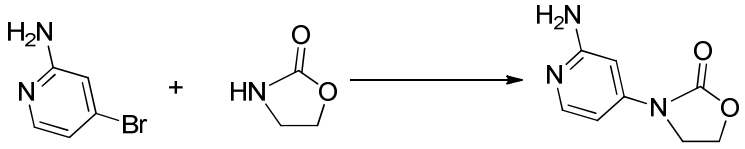
dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina (0,8 g, 3,79 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 205,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-2-amina



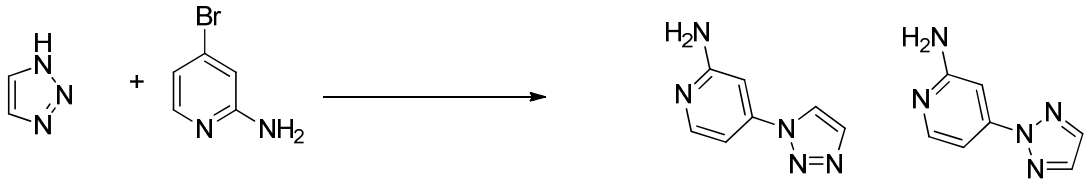
A una suspensión agitada de4-etinilpiridin-2-amina (350 mg, 2,96 mmol) en TMSN3 (0,5 ml, 3,77 mmol) a 150 ºC en microondas. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró, el compuesto sólido se lavó con DCM (2 ml) y se secó para obtener 4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-2-amina (360 mg, 1,832 mmol, rendimiento del 61,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, CLEM (*m/z*): 162,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(2-aminopiridin-4-il)oxazolidin-2-ona



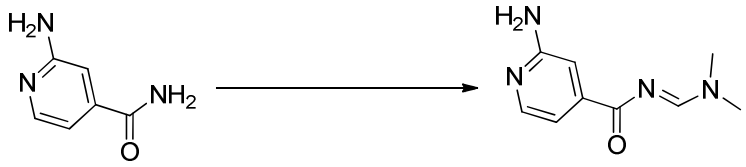
A una solución agitada de 4-bromopiridin-2-amina (1 g, 5,78 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió oxazolidin-2-ona (0,755 g, 8,67 mmol), carbonato potásico (1,598 g, 11,56 mmol), yoduro de cobre (I) (0,110 g, 0,578 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (0,102 g, 1,156 mmol) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó en un microondas a 110 ºC durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con agua (10 ml) y se agitó durante 20 minutos, se formó un sólido, se filtró y se secó para obtener 3-(2-aminopiridin-4-il)oxazolidin-2-ona (580 mg, 3,11 mmol, rendimiento del 53,8 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 180,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-amina Y 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-amina



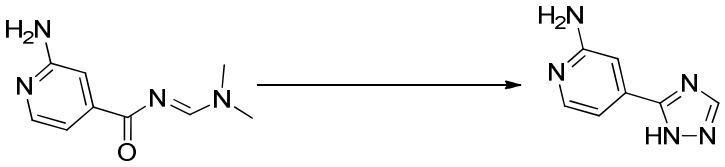
A una solución de 1H-1,2,3-triazol (0,599 g, 8,67 mmol), 4-bromopiridin-2-amina (1 g, 5,78 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió K_2CO_3 (1,598 g, 11,56 mmol), yoduro de cobre (I) (0,110 g, 0,578 mmol) y N,N dimetiletilendiamina (0,126 ml, 1,156 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 1 h en MO. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), seguido de una solución de salmuera (50 ml), la capa se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó para proporcionar 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-amina (0,1g, 0,562 mmol, rendimiento del 9,72 %) en forma de un sólido de color blanquecino y 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-amina (0,3g, 1,787 mmol, rendimiento del 30,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 162,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de (E)-2-amino-N-((dimetilamino)metileno)isonicotinamida



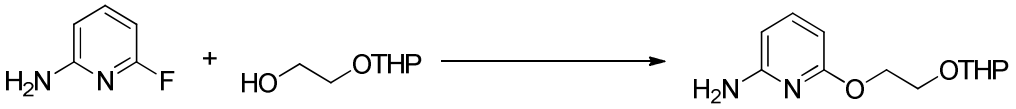
A una solución agitada de 2-aminoisonicotinamida (5 g, 36,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (9,76 ml, 72,9 mmol) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h a 27 ºC. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con EtOAc (5 x 20 ml) y agua enfriada con hielo, la capa orgánica se separó y se concentró al vacío para obtener (E)-2-amino-N-((dimetilamino)metileno)isonicotinamida (4,5 g, 23,41 mmol, rendimiento del 64,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 193,01 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-amina



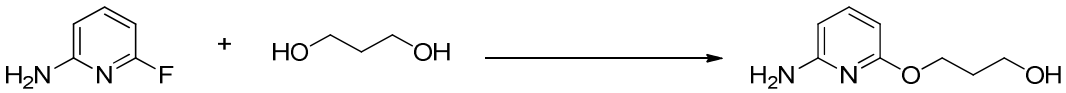
A una suspensión agitada de (E)-2-amino-N-((dimetilamino)metileno)isonicotinamida (4 g, 20,81 mmol) en etanol (40 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,042 g, 20,81 mmol) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró, el compuesto sólido se lavó con EtOAc (20 ml) y el filtrado se secó para obtener 2 g (la CLEM mostró un 40 % de lo deseado) de un compuesto sólido. El compuesto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-amina (750 mg, 4,40 mmol, rendimiento del 21,13 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 162,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-amina



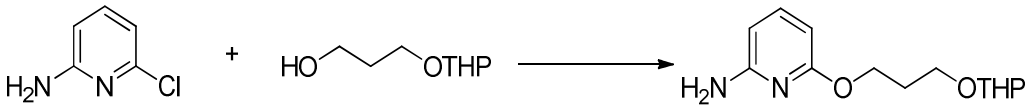
Se añadió 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (1,5 g, 10,26 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP) (4 ml) a una suspensión de NaH (0,616 g, 25,7 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 28 ºC. Se añadió 6-fluoropiridin-2-amina (1,150 g, 10,26 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con diclorometano (2 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y una solución saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre alúmina neutra. El material en bruto se diluyó con DCM y se absorbió con alúmina neutra y eluyendo con EtOAc al 20-25 % en éter de petróleo, las se recogieron y se concentraron para obtener 6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-amina (700 mg, 2,66 mmol, rendimiento del 25,9 %), CLEM (*m/z*): 239,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((6-aminopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol



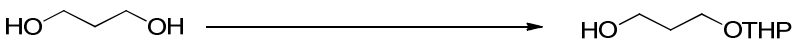
Se añadió propano-1,3-diol (1,358 g, 17,84 mmol) a una solución agitada de NaH (1,070 g, 44,6 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP) (5 ml) a 0 ºC y se agitó durante 1 h, seguido de la adición de 6-fluoropiridin-2-amina (1,0 g, 8,92 mmol) y se agitó durante 2 h a 80 ºC. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió lentamente a agua enfriada con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por usando gel de sílice 100-200 y se eluyó en acetato de etilo al 100 % para proporcionar 3-((6-aminopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol (0,4g, 1,760 mmol, rendimiento del 19,73 %) en forma de un material viscoso de color pardo, CLEM (*m/z*): 169,22 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)piridin-2-amina



Se añadió 3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol (4,2 g, 26,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a una solución de NaH (1,307 g, 32,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 28 ºC. Se añadió 6-cloropiridin-2-amina (2,8g, 21,78 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y DCM (2 x 25 ml). La capa de DCM se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar 6-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)piridin-2-amina en bruto (5,5 g, 18,12 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite de color pardo, CLEM (*m/z*): 253,2 $[M+H]^+$.

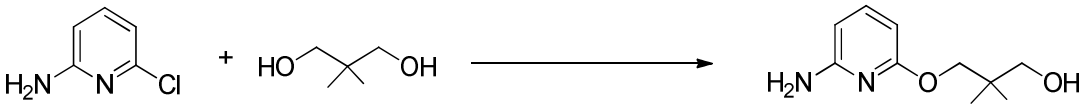
Síntesis de 3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol



Se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,678 g, 3,57 mmol) a una solución

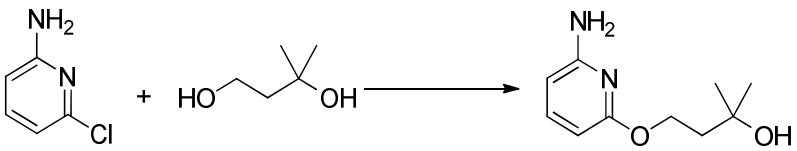
agitada de propano-1,3-diol (5,43 g, 71,3 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (3 g, 35,7 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 28 ºC. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y DCM (2 x 25 ml). La capa de DCM se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar 3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propan-1-ol en bruto (4,2 g, 26,2 mmol, rendimiento del 73,5 %) en forma de un aceite incoloro.

Síntesis de 3-((6-aminopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Se añadió 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (3,0 g, 28,8 mmol) a la solución agitada de NaH (2,304 g, 57,6 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP) (25 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 6-cloropiridin-2-amina (4,44 g, 34,6 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h y el progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y una solución saturada de salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. Eluyente de TLC: EtOAc al 50 %/Hexano, F_r: 0,3, UV activo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando alúmina neutra y eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo para obtener 3-((6-aminopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol puro (1,5 g, 6,79 mmol, rendimiento del 23,56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: (*m/z*): 197,16 $[M+H]^+$.

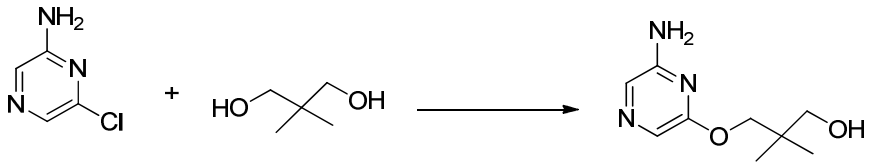
Síntesis de 4-((6-aminopiridin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol



A una suspensión agitada de NaH (1,167 g, 29,2 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP) (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió una solución de 3-metilbutano-1,3-

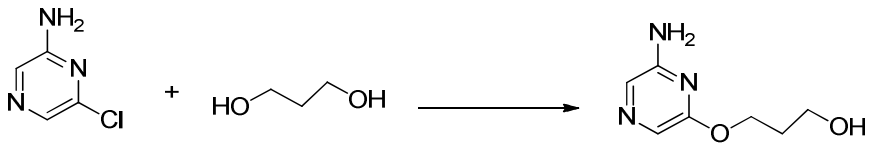
diol (3,04 g, 29,2 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP) (2 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. Después de 10 min, se añadió una solución de 6-cloropiridin-2-amina (2,5 g, 19,45 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP) (2 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), el disolvente orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc al 50-70 % en hexano para obtener 4-((6-aminopiridin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol (1,5 g, 7,51 mmol, rendimiento del 38,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 197,29 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((6-aminopirazin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol



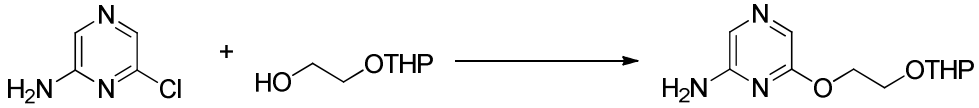
A una suspensión agitada de NaH (2,316 g, 57,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió una solución de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (4,02 g, 38,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. Después de 10 min, se añadió gota a gota una solución de 6-cloropirazin-2-amina (5 g, 38,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 10 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 48 h. La TLC indicó una pequeña cantidad de material de partida junto con el producto. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (60 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 como eluyente (EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo) para obtener 3-((6-aminopirazin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1 g, 4,95 mmol, rendimiento del 12,84 %), CLEM (*m/z*): 198,00 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((6-aminopirazin-2-il)oxi)propan-1-ol



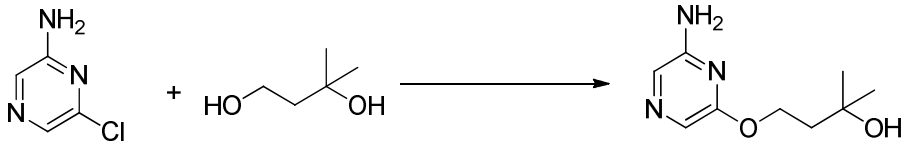
A una suspensión de NaH (1,389 g, 34,7 mmol) en NMP (2 ml) se añadió una solución de propano-1,3-diol (2,64 g, 34,7 mmol) en NMP (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Después, se añadió gota a gota una solución de 6-cloropirazin-2-amina (3 g, 23,16 mmol) en NMP (6 ml) durante 15 min, a 0 ºC y se calentó a 140 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El material en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (70 %)/éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el compuesto 3-((6-aminopirazin-2-il)oxi)propan-1-ol (1,5 g, 8,21 mmol, rendimiento del 35,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 170,09 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)pirazin-2-amina



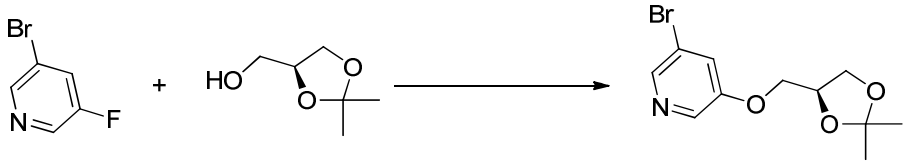
Se añadió NaH (60 %) (0,556 g, 23,16 mmol) a una solución agitada de 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (3,39 g, 23,16 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 0 ºC, después se agitó a TA durante 30 min y se añadió 6-cloropirazin-2-amina (3 g, 23,16 mmol) a 0 ºC, después se mantuvo a 80 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml), después se repartió entre agua enfriada con hielo (20 ml x 2) y acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto, después se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, columna eluida en acetato de etilo al 60 % en hexano) para proporcionar la 6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)pirazin-2-amina (5 g, 20,06 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite gomoso, CLEM (*m/z*): 240,13 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((6-aminopirazin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol



A una suspensión agitada de NaH (0,463 g, 11,58 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió una solución de 3-metilbutano-1,3-diol (1,206 g, 11,58 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. Después de 10 min, se añadió una solución de 6-cloropirazin-2-amina (1,0 g, 7,72 mmol) en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), el disolvente orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna, usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc al 50-70 % en hexano para obtener 4-((6-aminopirazin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol (1,0 g, 5,04 mmol, rendimiento del 65,3 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 199,08 $[M+H]^+$.

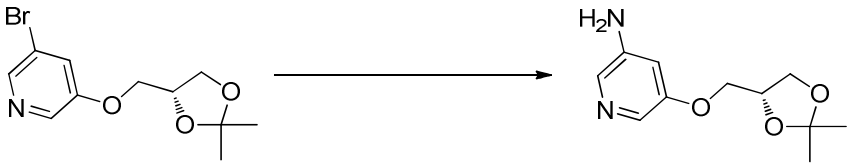
Síntesis de (S)-3-bromo-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridina



Se recogió carbonato de cesio (37,0 g, 114 mmol) en un matraz de FR de múltiples bocas. Después, el matraz se enfrió a 0 ºC y se añadió lentamente N-metil-2-pirrolidona (NMP) (100 ml) durante un periodo de 3 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Después, se añadió gota a gota (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (10 g, 76 mmol) durante un periodo de 5 min a 0 ºC. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se volvió una solución de color amarillo pálido después de añadir 3-bromo-5-fluoropiridina (7,62 ml, 73,9 mmol). La solución resultante se agitó a 75 ºC durante 24 h. El progreso de reacción se controló por TLC con EtOAc al 40 % en Hexano. La TLC indicó el consumo del MP y

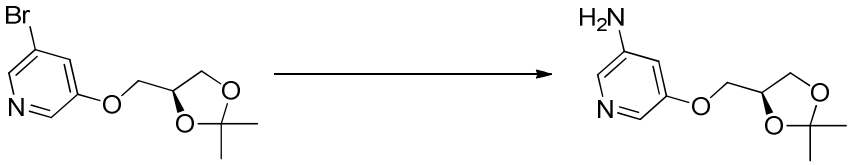
la formación de un nuevo punto polar después de 24 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de tamaño de malla 100-200. La columna se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano. El compuesto deseado se eluyó con EtOAc al 20 % en hexano. Las fracciones de compuesto que contenían compuesto puro se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-3-bromo-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridina (10 g, 34,0 mmol, rendimiento del 44,9 %) en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 289,99 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina



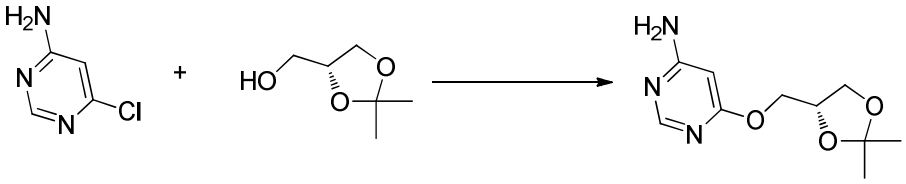
Se recogieron (R)-3-bromo-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridina (50 g, 174 mmol), amoniaco líquido (25 ml, 1155 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. Después se añadió sulfato de cobre (II) (5,54 g, 34,7 mmol) a 0 ºC. La solución de color azul resultante se calentó a 120 ºC durante 2 h. El progreso de reacción se controló por TLC, MeOH al 10 % en DCM, La TLC indicó la formación de un nuevo punto y el consumo del MP después de 24 h. Después de la finalización, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La masa de reacción se llevó a pH 10 con NaOH al 20 %, se saturó con NaCl, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto de color pardo, que se trituró con éter dietílico y se agitó durante 4 horas y después se filtró para proporcionar (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina (35,4 g, 146 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 225,29 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina



Se recogieron (S)-3-bromo-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridina (10 g, 34,7 mmol), amoniaco líquido (100 ml, 4621 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La solución resultante de color pardo se calentó a 120 ºC durante 24 h. El progreso de reacción se controló por TLC, MeOH al 10 % en DCM, La TLC indicó la formación de un nuevo punto y el consumo del MP después de 24 h. Después de la finalización, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La masa de reacción se llevó a pH 10 con NaOH al 20 %, se saturó con NaCl, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina (6 g, 25,8 mmol, rendimiento del 74,2 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, CLEM (*m/z*): 225,10 $[M+H]^+$.

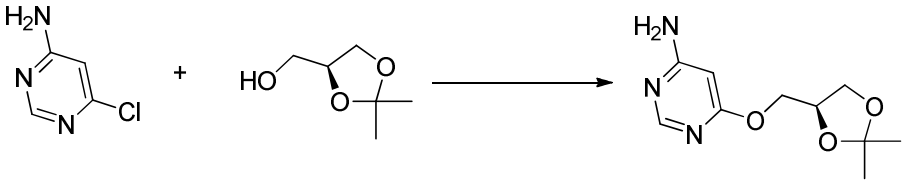
Síntesis de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina



A una suspensión de NaH (11,35 g, 473 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota una solución de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (25 g, 189 mmol) en THF (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La suspensión resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió en porciones 6-cloropirimidin-4-amina (19,61 g, 151 mmol) a la mezcla de reacción a ta y la suspensión resultante se calentó a 90 ºC durante 48 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, esta mostró un poco de material de partida y se observó un nuevo punto polar), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1000 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido de color pardo claro (en bruto). El material en

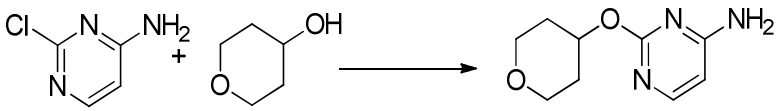
bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (100-200, MeOH al 3 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado, (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina (13 g, 53,9 mmol, rendimiento del 28,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino y también se obtuvo el compuesto impuro (10 g). CLEM (*m/z*): 226,17 $(M+H)^+$.

Síntesis de (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina



A una suspensión de NaH (9,08 g, 378 mmol) en THF (150 ml) se añadió gota a gota una solución de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (20 g, 151 mmol) en THF (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, y la suspensión resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió en porciones 6-cloropirimidin-4-amina (15,68 g, 121 mmol) a la masa de reacción a ta y la suspensión resultante se calentó a 90 ºC durante 48 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, material de partida completamente consumido y un nuevo punto polar observado), la masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido de color pardo claro. El sólido obtenido se agitó en éter dietílico (200 ml) durante 30 min, se filtró y se secó al vacío para obtener (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina (13 g, 57,3 mmol, rendimiento del 37,9 %) en forma de un sólido de color pardo claro, CLEM (*m/z*): 225,96 $[M+H]^+$.

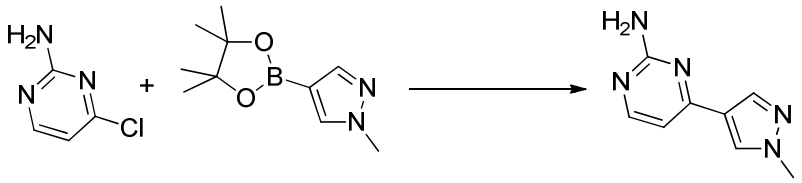
Síntesis de 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirimidin-4-amina



A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (25g, 245 mmol) en tetrahidrofurano (THF)

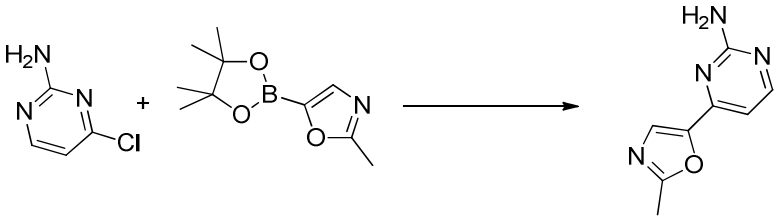
(500 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno, se añadió NaH (22,52 g, 563 mmol) a 27 ºC en 10 min, después de 1 h, se añadió 2-cloropirimidin-4-amina (22,20 g, 171 mmol) a 27 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante 36 h. El progreso de reacción se controló por TLC. La TLC indicó un punto polar junto con MP. La masa de reacción se vertió en 200 ml de agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y se purificaron usando cromatografía en columna con sílice de malla (60-120), el MP se eluyó a EtOAc al 50 % en Hexano y el compuesto requerido se a EtOAc al 90 % en Hexano, las fracciones de compuesto combinadas se concentraron para obtener 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirimidin-4-amina (9 g, 39,9 mmol, rendimiento del 16,31 %), CLEM (*m/z*): 196,00 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



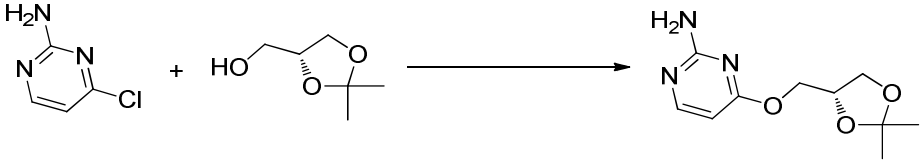
A una solución desgasificada de 4-cloropirimidin-2-amina (800 mg, 6,18 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol sólido (1927 mg, 9,26 mmol) y K_3PO_4 (3932 mg, 18,53 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), agua (5,00 ml), agitada a temperatura ambiente. Después, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (756 mg, 0,926 mmol) y se desgasificó durante 5 min. Después, mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 15 h 30 min. La mezcla de reacción se controló por TLC. La reacción se enfrió a TA. La fase orgánica se evaporó y se añadieron 50 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml) y se lavó con 50 ml de salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra, eluyente: EtOAc al 90 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (600 mg, 3,42 mmol, rendimiento del 55,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 176,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-amina



A una solución agitada de 4-cloropirimidin-2-amina (1,5 g, 11,58 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml), se añadieron fosfato potásico (3,69 g, 17,37 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (2,421 g, 11,58 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se desgasificó durante 15 min con nitrógeno, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,095 g, 0,116 mmol) y la masa de reacción resultante se agitó durante 16 h a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, El progreso de la reacción se controló por TLC, La TLC indicó la formación de múltiples puntos polares polar y el MP se consumió. La masa de reacción se concentró y se diluyó con 50 ml de agua y 60 ml de DCM, se pasó a través de un lecho Hi-flow, se separó la capa orgánica, se extrajo con DCM (2X 50 ml), se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de gel de sílice (24 g, EtOAc al 60 % en éter de pet.). La columna se eluyó con un gradiente de EtOAc en Hexano. El compuesto deseado se eluyó con EtOAc al 60 % en hexano. Las fracciones que contenían compuesto puro se concentraron a presión reducida para proporcionar la 4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-amina (1,2 g, 6,66 mmol, rendimiento del 57,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 177,11 $[M+H]^+$.

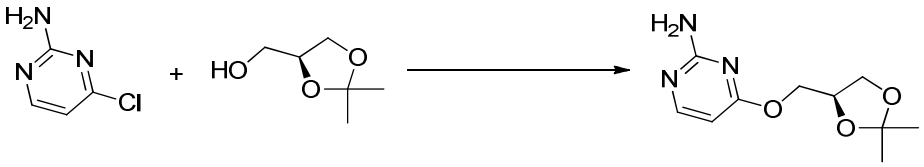
Síntesis de (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina



A una suspensión de NaH (9,08 g, 378 mmol) en THF (150 ml) se añadió gota a gota una solución de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (20 g, 151 mmol) en THF (250 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La suspensión resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió en porciones 4-cloropirimidin-2-amina (15,68 g, 121 mmol) a la mezcla de

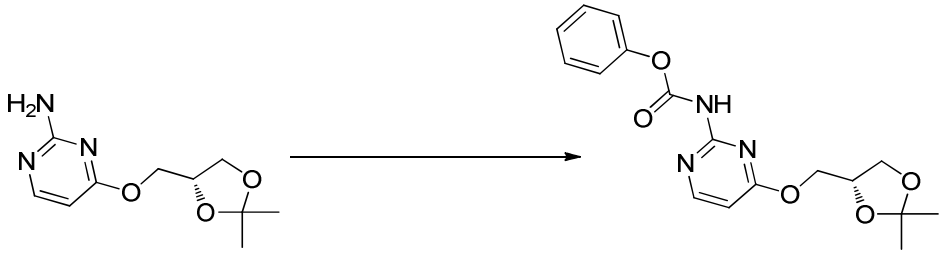
reacción a ta y la suspensión resultante se calentó a 90 ºC durante 48 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, material de partida completamente consumido y un nuevo punto polar observado), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (250 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un líquido de color amarillo pálido (en bruto). El material en bruto obtenido se purificó mediante una columna (gel de sílice 100-200) usando EtOAc al 0-50 %-éter de petróleo para obtener (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (13 g, 57,0 mmol, rendimiento del 37,7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 226,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina



A una suspensión de NaH (8,25 g, 189 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió gota a gota una solución de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (10 g, 76 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La suspensión resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió en porciones 4-cloropirimidin-2-amina (7,84 g, 60,5 mmol) a la mezcla de reacción a ta y la suspensión resultante se calentó a 90 ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC y se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto (eluyente de TLC: acetato de etilo puro, F_r 0,3; UV activo). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200, eluida en acetato de etilo al 60 % en hexano) para proporcionar (S)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (8,0 g, 35,4 mmol, rendimiento del 46,8 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido CLEM (*m/z*) 226,30 $(M+H)^+$.

Síntesis de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-fenilo



A una solución de carbonocloridato de fenilo (2,71 g, 17,31 mmol) y piridina (1,724 ml, 21,31 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (3,0 g, 13,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 2 h. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con DCM (2 x 75 ml). La capa orgánica se separó y se retiró por secado con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a alto vacío para obtener un producto puro. Al producto puro se añadió la mezcla de éter dietílico y pentano (3:1) y se agitó durante 10 min y se filtró para proporcionar un compuesto de (4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-fenilo (2,5 g, 2,375 mmol, rendimiento del 17,83 %), CLEM (*m/z*): 346,21 $[M+H]^+$.

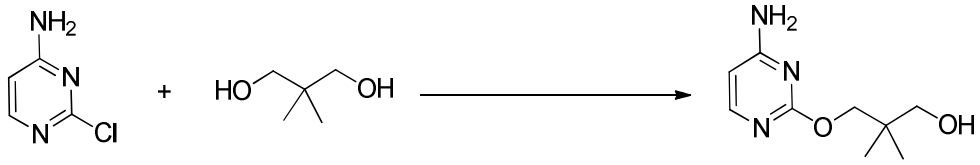
Síntesis de 2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)pirimidin-4-amina



Se añadió NaH (0,741 g, 30,9 mmol) a una solución agitada de 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (4,51 g, 30,9 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) a 0 ºC, después se agitó a TA durante 30 min y se añadió 2-cloropirimidin-4-amina (4 g, 30,9 mmol) a 0 ºC, después se mantuvo a 80 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, y se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml), después se repartió entre agua enfriada con hielo (50 ml x 2) y acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto, después se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, columna eluida en acetato de etilo al 60 % en hexano) para proporcionar 2-(2-((tetrahidro-2H-piran-

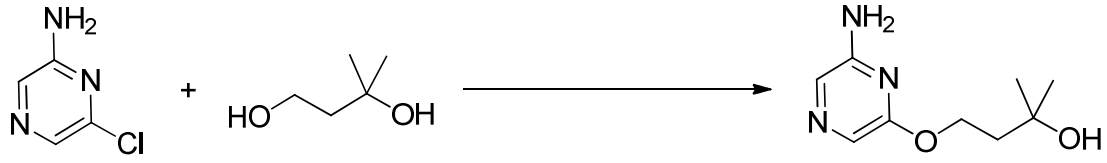
2-il)oxi)etoxi)pirimidin-4-amina (4 g, 16,05 mmol, rendimiento del 52,0 %) en forma de un aceite gomoso, CLEM (*m/z*): 239,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((4-aminopirimidin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol



A una suspensión agitada de NaH (2,316 g, 57,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió una solución de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (4,02 g, 38,6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. Después de 10 min, se añadió una gota a gota solución de 2-cloropirimidin-4-amina (5 g, 38,6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) durante 10 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 16 h. La TLC indicó una pequeña cantidad de material de partida junto con el producto. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (60 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 como eluyente (EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo) para obtener 3-((4-aminopirimidin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol (800 mg, 4,04 mmol, rendimiento del 10,47 %), CLEM (*m/z*): 198,09 $[M+H]^+$.

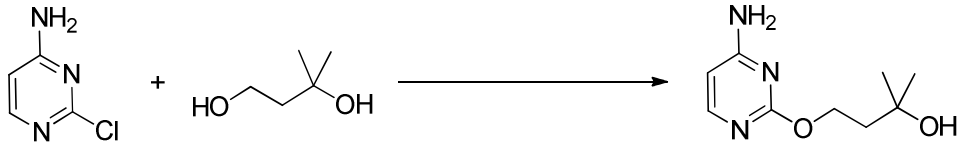
Síntesis de 4-((6-aminopirazin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol



A una suspensión agitada de NaH (0,463 g, 11,58 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió una solución de 3-metilbutano-1,3-diol (1,206 g, 11,58 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. Después de 10 min, se añadió una solución de 6-cloropirazin-2-amina (1,0 g, 7,72 mmol) en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota durante 10 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC

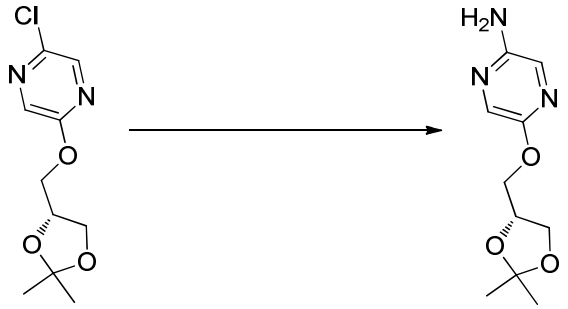
durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), el disolvente orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna, usando gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con EtOAc al 50-70 % en hexano para obtener 4-((6-aminopirazin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol (1,0 g, 5,04 mmol, rendimiento del 65,3 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 199,08 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((4-aminopirimidin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol



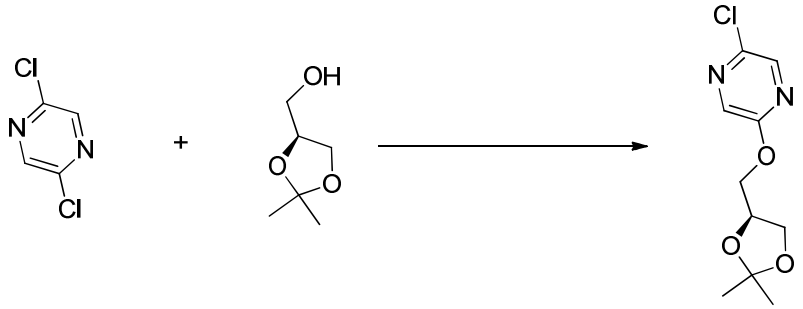
A una suspensión agitada de NaH (1,698 g, 42,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió gota a gota una solución de 3-metilbutano-1,3-diol (4,42 g, 42,5 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) durante 15 min a 0 ºC. Después de 10 min, se añadió en porciones 2-cloropirimidin-4-amina (5,00 g, 38,6 mmol) durante 15 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se concentró para obtener una masa pegajosa como un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con EtOAc al 50-70 % en hexano para obtener 4-((4-aminopirimidin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol (6,3 g, 29,6 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 198,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina



A una solución agitada de (R)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina (12 g, 49,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió hidróxido de amonio (300 ml, 1926 mmol) y sulfato de cobre (II) (1,566 g, 9,81 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 18 h. El progreso de la reacción se controló por TLC, la TLC indicó la formación de un punto polar junto con MP sin reaccionar. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (100 ml), una solución de salmuera (100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (10 g, 3,97 mmol, rendimiento del 8,09 %) en forma de un compuesto en bruto oleoso de color amarillo, CLEM (*m/z*): 226,13 $(M+H)^+$.

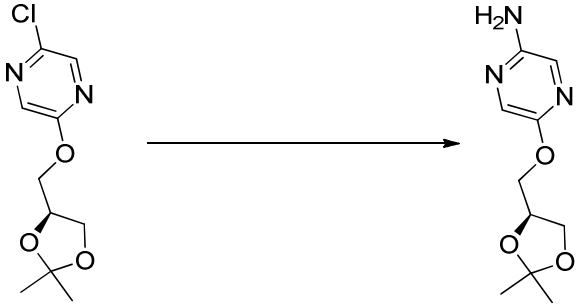
Síntesis de (S)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina



A una suspensión de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (8,87 g, 67,1 mmol), en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió carbonato de cesio (32,8 g, 101 mmol), la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h. A esto se añadió 2,5-dicloropirazina (10 g, 67,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 ºC durante 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido para formar un nuevo punto polar con un Fr de 0,3. La masa de reacción se enfrió a ta, se añadió agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró y se concentró para obtener un material en bruto en forma de un líquido de color pardo claro. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (60-120) y se eluyó con Hex/EtOAc. Fracciones recogidas: EtOAc al 30 % en hexano, el producto se eluyó. Las fracciones de producto se

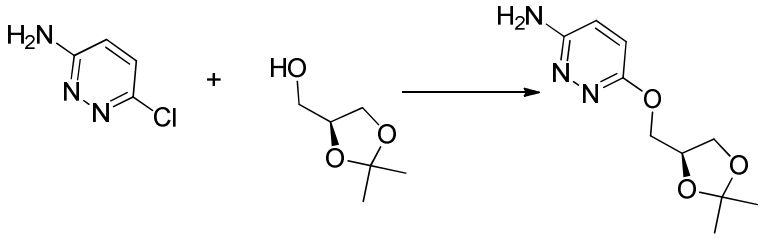
concentraron para proporcionar (S)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina (12 g, 47,7 mmol, rendimiento del 71,0 %) en forma de un líquido de color pardo claro, CLEM (*m/z*): 244,90 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina



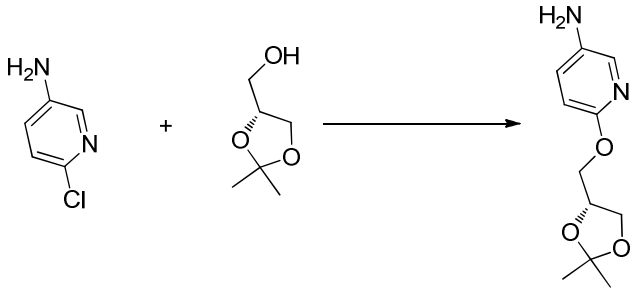
A una solución de (S)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina (10 g, 40,9 mmol), en tetrahidrofurano(THF) (10 ml), agitada a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de amonio (63,7 ml, 409 mmol) y sulfato de cobre (II) (3,26 g, 20,44 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 130 ºC durante 2 días. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó que el material de partida se había consumido. La masa de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto en forma de un compuesto pegajoso de color pardo. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/EtOAc. Fracciones recogidas: EtOAc al 50 % en éter de petróleo, el producto se eluyó. Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (2 g, 8,77 mmol, rendimiento del 21,46 %) (N35119-51-A2) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN: en $CDCl_3$ coherente con, CLEM (*m/z*): 226,09 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-amina



A una suspensión de KOtBu (12,99 g, 116 mmol) en1,4-dioxano (300 ml) se añadió gota a gota una solución de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (4,08 g, 30,9 mmol) en 20 ml en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La suspensión resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió en porciones 6-cloropiridazin-3-amina (5 g, 38,6 mmol) a la mezcla de reacción a ta y la suspensión resultante se calentó a 110 ºC durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, esta mostró un poco de material de partida y se observó un nuevo punto polar), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4. CLEM (*m/z*): 226,19 $[M+H]^+$.

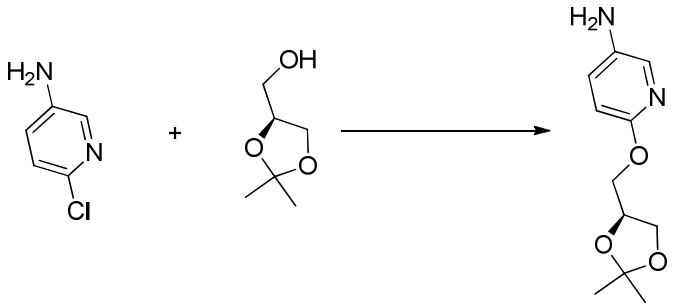
Síntesis de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina



Se añadió (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (27,8 g, 210 mmol) a una solución agitada de KOtBu (45,8 g, 408 mmol) en NMP (200 ml) a 0 ºC, después se agitó a TA durante 1 h y se enfrió a 0 ºC, se añadió 6-cloropiridin-3-amina (15 g, 117 mmol) y se calentó a 110 ºC durante 144 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (500 ml x 2) y EtOAc (200 ml x 4). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, columna eluida a acetato de etilo al 50 % en hexano) para proporcionar la (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina (8 g, 35,1 mmol, rendimiento del

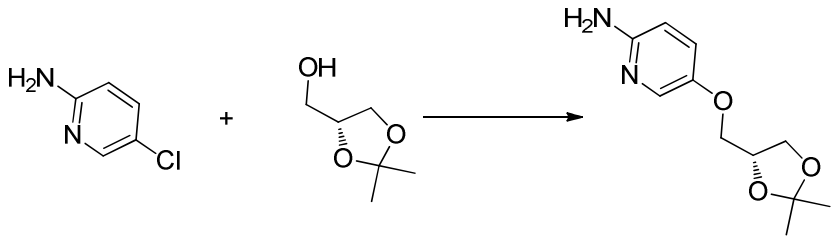
30,1 %) en forma de un aceite de color pardo, CLEM (*m/z*): 225,16 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina



Se añadió (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (18,50 g, 140 mmol) a una solución agitada de KOtBu (30,5 g, 272 mmol) en NMP (600 ml) a 0 ºC, después se agitó a TA durante 1 h y se enfrió a 0 ºC, se añadió 6-cloropiridin-3-amina (10,0 g, 78 mmol) y se calentó a 110 ºC durante 88 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (50 ml x 2) y EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto en forma de una goma. (TLC: Eluyente: acetato de etilo al 100 %, F_r 0,5; UV activo). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano para proporcionar (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina (10,0 g, 41,7 mmol, rendimiento del 53,6 %) en forma de una masa pegajosa oscura, CLEM (*m/z*) 225,0 $(M+H)^+$.

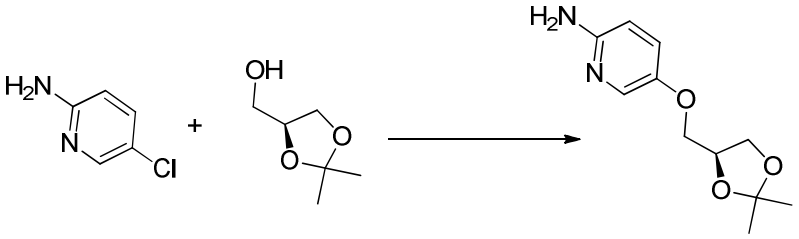
Síntesis de (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina



Se añadió (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (30,7 g, 232 mmol) a una solución agitada de KOtBu (70,1 g, 624 mmol) en NMP (800 ml) a 0 ºC, después se agitó a TA durante 1 h y se enfrió a 0 ºC, después se añadió 5-fluoropiridin-2-amina (20 g, 178 mmol)

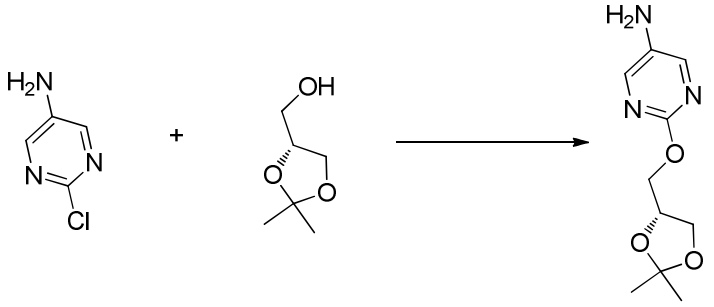
y se calentó a 110 ºC durante 114 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (500 ml x 2) y EtOAc (500 ml x 4). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto, después se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, columna eluida a acetato de etilo al 80 % en hexano) para proporcionar la (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (10 g, 40,1 mmol, rendimiento del 22,50 %) en forma de un aceite de color pardo, CLEM: 225,0 (M+H).

Síntesis de (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina



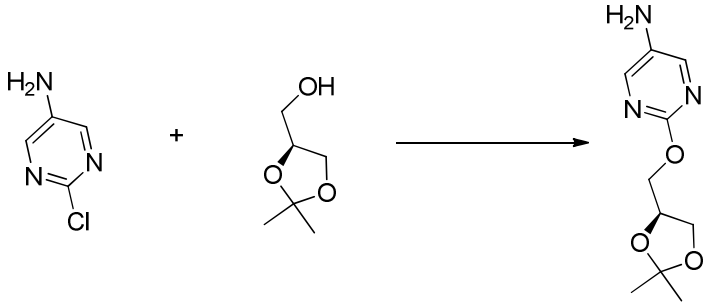
Se añadió NaH (12,84 g, 268 mmol) a una solución agitada de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (31,8 g, 241 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (100 ml) a 0 ºC, después se agitó a TA durante 1 h y se enfrió a 0 ºC, Se añadió 5-fluoropiridin-2-amina (15,0 g, 134 mmol) y se calentó a 110 ºC durante 60 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto (TLC: Eluyente: acetato de etilo al 100 %, F_r 0,5; UV activo), El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano para proporcionar (S)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (7,2 g, 32,1 mmol, rendimiento del 23,99 %) en forma de un material pegajoso de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 225,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-5-amina



Se añadió tetrahidrofurano(75 ml) a NaH (5,56 g, 232 mmol) a 0 ºC, se añadió (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (12,46 ml, 100 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 28 ºC. Se añadió 2-cloropirimidin-5-amina (10 g, 77 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se agitó durante 16 h a 70 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 50 ml) y una solución saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra), el producto se eluyó con acetato de etilo al 40-45 % en hexano para proporcionar (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-5-amina (6,5 g, 28,3 mmol, rendimiento del 36,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, CLEM (*m/z*): 226,0 $[M+H]^+$.

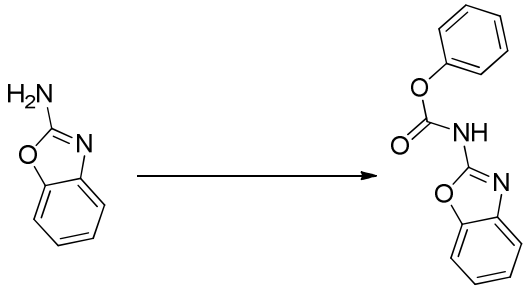
Síntesis de (S)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-5-amina



A una suspensión de NaH (6,17 g, 154 mmol) en THF (100 ml) se añadió (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (13,26 g, 100 mmol) en THF (50 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25ºC. A esto se añadió 2-cloropirimidin-5-amina (10 g, 77 mmol) en THF (50 ml) y a 0ºC y se calentó lentamente a 80 ºC y se agitó durante 16 h a 80 ºC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla

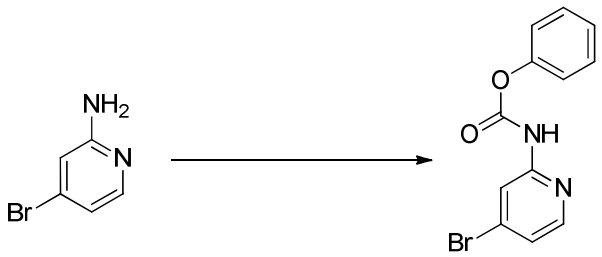
de reacción se inactivó con el cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con el acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto. Este material en bruto se trituró con éter dietílico para obtener (S)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-5-amina (5,0 g, 19,77 mmol, rendimiento del 25,6 %) en forma de un sólido de color pardo, CLEM (*m/z*): 226,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de benzo[d]oxazol-2-ilcarbamato de fenilo



A una solución de piridina (0,965 ml, 11,93 mmol), carbonocloridato de fenilo (1,517 g, 9,69 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió benzo[d]oxazol-2-amina (1 g, 7,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 3 h. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), diclorometano (2 X 50 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se trituró con éter al 50 % en hexano y se sometió a análisis, CLEM (*m/z*): 255,19 $[M+H]^+$.

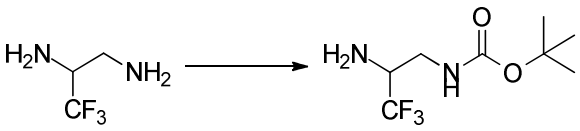
Síntesis de (4-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo



A una mezcla de carbonocloridato de fenilo (4,98 g, 31,8 mmol) y Py (3,04 ml,

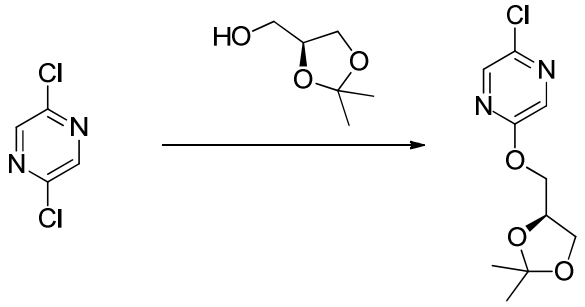
37,6 mmol) en DCM (40 ml) se añadió gota a gota una solución de 4-bromopiridin-2-amina (5 g, 28,9 mmol) en DCM (30 ml) a ta. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. Después de la finalización de la reacción (supervisada por TLC, material de partida consumido por completo y nuevo punto observado junto por encima del MP), se añadió una solución sat. de bicarbonato sódico (60 ml) a la masa de reacción y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 70 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido de color blanquecino. El sólido obtenido se agitó en éter de petróleo (50 ml), se filtró y se secó para obtener (4-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo (4 g, 6,66 mmol, rendimiento del 23,03 %) en forma de un sólido de color blanco, CLEM (*m/z*): 293,2 $(M+H)^+$.

Síntesis de (2-amino-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo



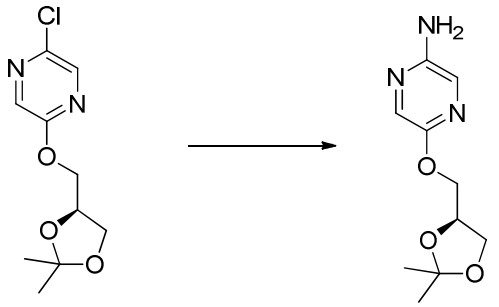
A una solución de dihidrocloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (1 g, 4,97 mmol), DIPEA (2,61 ml, 14,92 mmol) en diclorometano (DCM) (60 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió una solución de Boc_2O (0,924 ml, 3,98 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La TLC indicó la formación de un punto no polar y el consumo completo del MP. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (2-amino-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo (800 mg, 3,51 mmol, rendimiento del 70,5 %) en forma de un aceite incoloro.

Síntesis de (*S*)-2-cloro-5-((2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) metil) pirazina



A una solución agitada de carbonato de cesio (492 g, 1510 mmol) en DMF (1000 ml) se añadió (*S*)-(2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) metanol (133 g, 1007 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió una solución de 2, 5-dicloropirazina (150 g, 1007 mmol) en DMF (500 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 ºC durante 4 h. (sistema de TLC: acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo, F_r: 0,5, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (500 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 200 ml) y una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: EtOAc al 10 % en hexano) para proporcionar el producto deseado, (*S*)-2-cloro-5-((2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) metoxi) pirazina (200 g, 768 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un líquido de color amarillo. CLEM (*m/z*): 245,1 $[M+H]^+$.

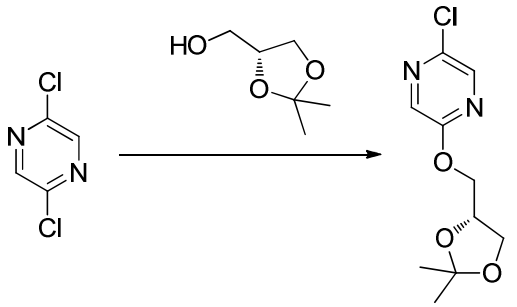
Síntesis de (*S*)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina



A una solución agitada de (*S*)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina (120 g, 490 mmol) en THF (30 ml) se añadieron hidróxido de amonio (1000 ml, 6420 mmol) y sulfato de cobre (II) (15,66 g, 98 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla de reacción resultante se agitó a 120 ºC durante 48 h (sistema de TLC: acetato

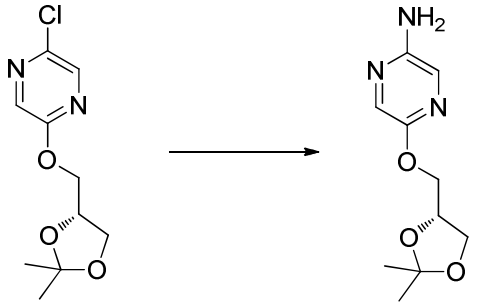
de etilo al 50 % en éter de petróleo, F*r*: 0,4, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml), se extrajo con EtOAc (3x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml) y una solución de salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice malla 100-200 y el compuesto se eluyó con EtOAc al 40 % en hexano) para proporcionar el producto deseado, (*S*)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (65 g, 280 mmol, rendimiento del 57,2 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. CLEM (*m/z*): 226,13 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*R*)-2-cloro-5-((2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) metoxi)pirazina



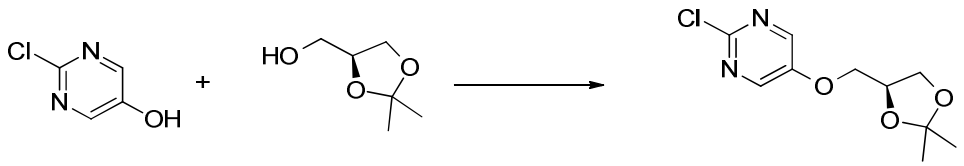
A una suspensión agitada de carbonato de cesio (32,8 g, 101 mmol) en DMF (100 ml) se añadió (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metanol (8,87 g, 67,1 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió 2,5-dicloropirazina (10 g, 67,1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 ºC durante 4 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 20 % en hexano, F*r*: 0,5, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x50 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina (12 g, 43,8 mmol, rendimiento del 65,3 %) en forma de un compuesto oleoso de color amarillo. CLEM (*m/z*): 244,99 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*R*)-5-((2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) metoxi) pirazin-2-amina



A una solución agitada de (*R*)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina (8 g, 32,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidróxido de amonio (400 ml, 2568 mmol) y sulfato de cobre (II) (1,044 g, 6,54 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 48 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en hexano, F*r*: 0,4, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice malla 100-200 y el compuesto se eluyó con EtOAc al 40 % en hexano), las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*R*)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (2 g, 8,65 mmol, rendimiento del 26,4 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. CLEM (*m/z*): 226,10 $[M+H]^+$.

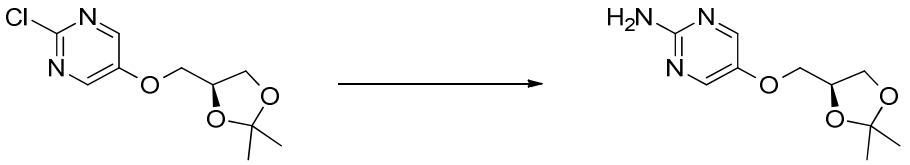
Síntesis de (*S*)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidina



A una solución agitada de 2-cloropirimidin-5-ol (13 g, 100 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC se añadió (*S*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (13,16 g, 100 mmol), trifenilfosfina (32,7 g, 124 mmol), seguido de DEAD (19,71 ml, 124 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 4 h. (Sistema de elusión de TLC: EtOAc al 30 % en éter de petróleo; F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 75 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía (Gel de sílice, eluyente: EtOAc al 20 % en hexano) para proporcionar (*S*)-2-cloro-5-((2,2-

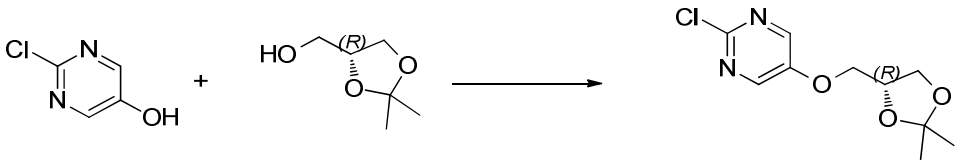
dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidina (20 g, 79 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 245,10; $[M+H]^+$.

Síntesis de (*S*)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina



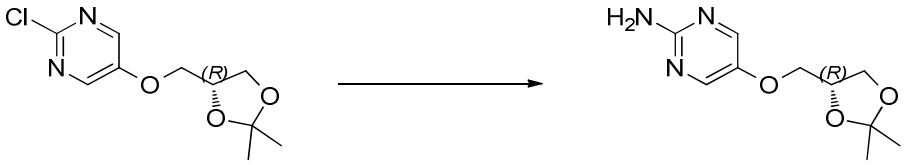
Una mezcla de (*S*)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidina (10 g, 40,9 mmol) y amoniaco ac. (66,3 ml, 1226 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 120 ºC durante 24 h. (Sistema de elusión de TLC: EtOAc al 100 %; F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un producto en bruto, en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto en bruto se trituró con n-pentano (50 ml) para proporcionar (*S*)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (6,6g, 28,6 mmol, rendimiento del 70,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 226,17; $[M+H]^+$.

Síntesis de (*R*)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidina



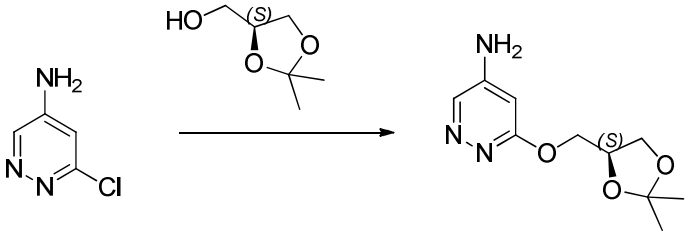
A una solución agitada de 2-cloropirimidin-5-ol (20 g, 153 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC se añadió (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (24,30 g, 184 mmol), trifenilfosfina (50,2 g, 192 mmol), seguido de DEAD (30,3 ml, 192 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 12 h. (Sistema de elusión de TLC: EtOAc al 70 % en éter de petróleo; F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía (Gel de sílice, eluyente: EtOAc al 35 % en hexano) para proporcionar (*R*)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidina (23 g, 91 mmol, rendimiento del 59,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 245,06; $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina



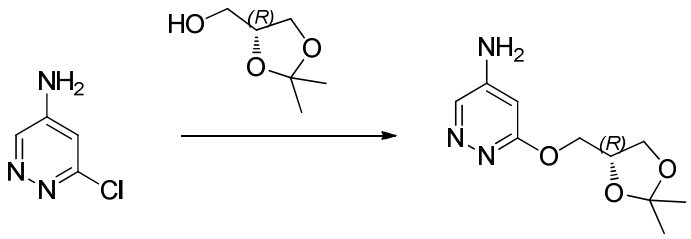
Una mezcla de (*R*)-2-cloro-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidina (5 g, 20,44 mmol) y amoniaco ac. (50 ml, 924 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se calentó 120 ºC durante 48 h. (Sistema de elusión de TLC: EtOAc al 100 %; F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo en DCM (2 x 75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar (*R*)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (2,7 g, 11,5 mmol, rendimiento del 57,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 226,02; $[M+H]^+$.

Síntesis de (*S*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-4-amina



A una suspensión agitada de terc-butóxido potásico (3,90 g, 34,7 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió una mezcla de (*S*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (2,75 g, 20,84 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió 6-cloropiridazin-4-amina (1,5 g, 11,58 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se agitó a 110 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro, Fr: 0,3). La mezcla de reacción se vertió en agua fría (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra, Eluyente: acetato de etilo al 65 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (*S*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-4-amina (1,0 g, 4,28 mmol, rendimiento del 37,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 226,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-4-amina

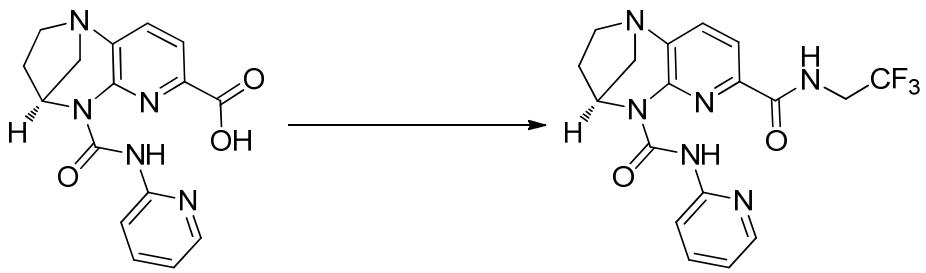


A una suspensión agitada de terc-butóxido potásico (7,80 g, 69,5 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (5,20 ml, 41,7 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió 6-cloropiridazin-4-amina (3 g, 23,16 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se agitó a 110 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo, Fr: 0,3). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra, Eluyente: acetato de etilo al 65 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-4-amina (2,2 g, 9,66 mmol, rendimiento del 41,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 226,05 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,00 min.

EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Ejemplo 1

Síntesis de (4*S*)-7-(3, 3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-*N*-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5(2*H*)-carboxamida



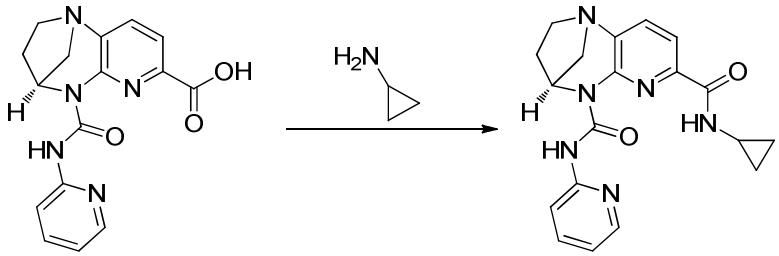
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (200 mg, 0,615 mmol) en *N*,*N*-

dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadieron HATU (351 mg, 0,922 mmol) y DIPEA (0,215 ml, 1,230 mmol). Después, se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (122 mg, 1,230 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto (150 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) para proporcionar (4*S*)-7-(3, 3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-*N*-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5(2*H*)-carboxamida (90 mg, 0,221 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco (TLC: valor de F_r: 0,25, acetato de etilo puro), CLEM (*m/z*): 407,2 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,38 (s, 1H), 8,68 (t, *J* = 6,69 Hz, 1H), 8,32 - 8,37 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 8,33, 0,99 Hz, 1H), 7,85 (td, *J* = 7,84, 1,86 Hz, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 2H), 7,12 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 3H), 3,01 – 2,95 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,76, 9,92, 6,03, 3,84 Hz, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H).

Ejemplo 2

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metano pirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida



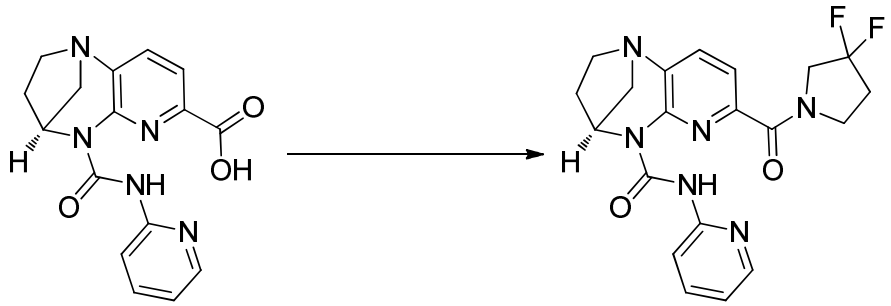
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,615 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) y ciclopropanamina (65,3 mg, 1,153 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión

reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 2 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (140 mg, 0,384 mmol, rendimiento del 50,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM: (*m/z*): 365,28 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,10 (s, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 7,23, 4,93, 0,99 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,22 - 3,01 (m, 3H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,23 (dddd, *J* = 13,67, 9,84, 5,97, 3,84 Hz, 1H), 1,90 (dt, *J* = 13,81, 7,13 Hz, 1H), 0,88 - 0,79 (m, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H).

Ejemplo 3

Síntesis de (4*S*)-7-(3, 3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-*N*-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5(2*H*)-carboxamida

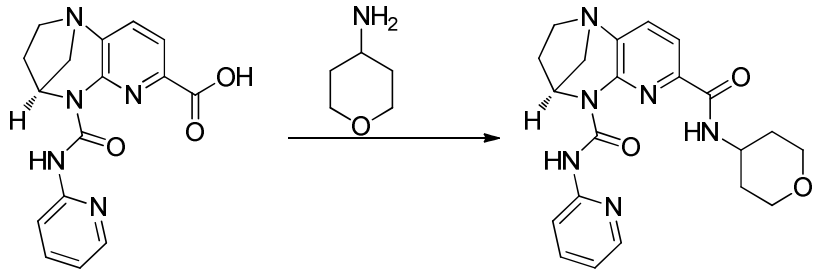


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,230 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadieron HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA (0,429 ml, 2,459 mmol) e hidrocloruro de 3,3-difluoropirrolidina (212 mg, 1,475 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200) para proporcionar (4*S*)-7-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-*N*-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxamida (110 mg, 0,254 mmol, rendimiento del 20,67 %) en forma de un sólido de color blanco (TLC: valor de F_r: 0,25, acetato de etilo puro), CLEM (*m/z*): 415,15 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,84 (d, *J* = 10,52 Hz, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,67, 5,48 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,56, 5,59 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,36 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,27 – 3,97 (m, 3H), 3,80 (t, *J* = 7,56 Hz, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 2,34 – 2,14 (m, 3H), 2,01 – 1,81 (m, 2H).

Ejemplo 4

Síntesis de (4*S*)-*N*-5-(piridin-2-il)-*N*-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida

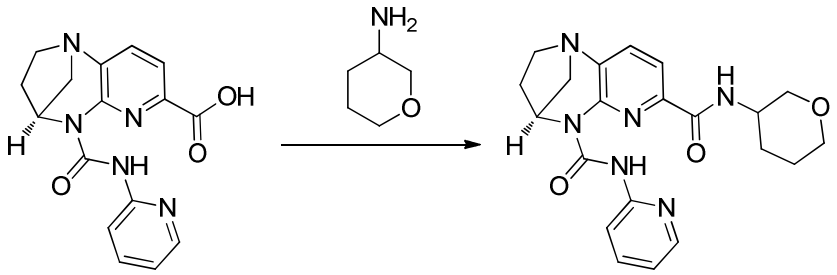


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (117 mg, 1,153 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 2 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-*N*-5-(piridin-2-il)-*N*-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (125 mg, 0,298 mmol, rendimiento del 38,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM: (*m/z*) 409,34 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,12 (s, 1H), 8,44- 8,19 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 2H), 7,71 (c, *J* = 7,75 Hz, 2H), 7,26 - 7,04 (m, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,30 - 4,03 (m, 1H), 3,95 (d a, *J* = 10,30 Hz, 2H), 3,54 - 3,34 (m, 2H), 3,22 - 2,83 (m, 4H), 2,33 - 2,07 (m, 1H), 2,00 - 1,55 (m, 5H).

Ejemplo 5

Síntesis de (4*S*)-*N*-5-(piridin-2-il)-*N*-7-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida

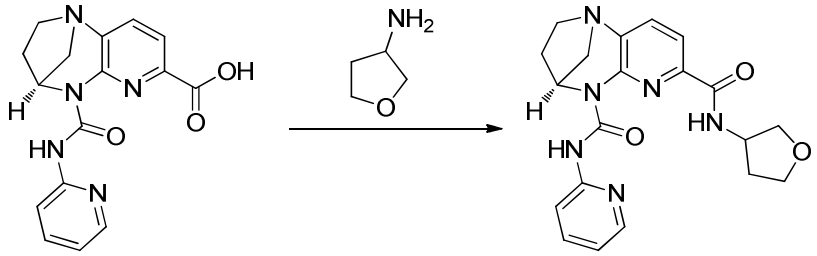


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (117 mg, 1,153 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 2 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (240 mg, 0,580 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM: (*m/z*): 409,34 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,98 (s a, 1H), 8,35 (d a, *J* = 4,17 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,85 (t a, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,80 - 7,60 (m, 3H), 7,20 - 7,06 (m, 1H), 5,51 - 5,41 (m, 1H), 4,01 (ddt, *J* = 13,48, 9,15, 4,80, 4,80 Hz, 1H), 3,93 - 3,73 (m, 2H), 3,36 (t a, *J* = 10,30 Hz, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 3,22 - 3,01 (m, 3H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 1H), 2,01 (s a, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 3H).

Ejemplo 6

Síntesis de (4*S*)-*N*-5-(piridin-2-il)-*N*-7-(tetrahidrofurano-3-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metano pirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida

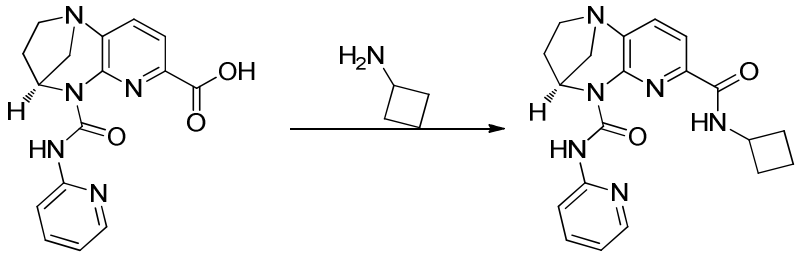


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadieron HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) y tetrahidrofurano-3-amina (100 mg, 1,153 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 2 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(tetrahidrofurano-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (140 mg, 0,353 mmol, rendimiento del 45,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM (*m/z*): 395,23 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 4,93, 0,99 Hz, 1H), 7,98 - 8,17 (m, 2H), 7,93 - 7,77 (m, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,13 (ddd, *J* = 7,23, 4,93, 0,99 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 4,75 - 4,44 (m, 1H), 4,05 – 3,55 (m, 4H), 3,23 – 2,81 (m, 4H), 2,37 - 2,15 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,16- 1,78 (m, 1H).

Ejemplo 7

Síntesis de (4*S*)-N-7-ciclobutil-N-5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida



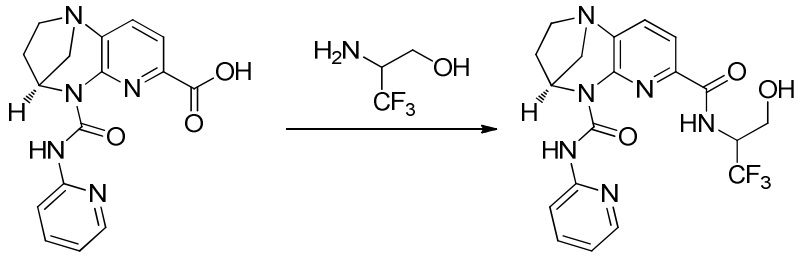
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) y ciclobutanamina (82 mg, 1,153 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 2 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-N7-ciclobutil-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (240 mg, 0,634 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM (*m/z*): 379,28 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,16 (s, 1H), 8,44 - 8,26 (m, 1H), 8,23 - 8,02 (m, 2H), 7,99 - 7,76 (m, 1H), 7,76 - 7,55 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,69 - 4,37 (m, 1H), 3,21- 2,85 (m, 4H), 2,41 - 2,10 (m, 5H), 2,03 - 1,57 (m, 3H).

Ejemplo 8

Síntesis de (4*S*)-N-5-(piridin-2-il)-N-7-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



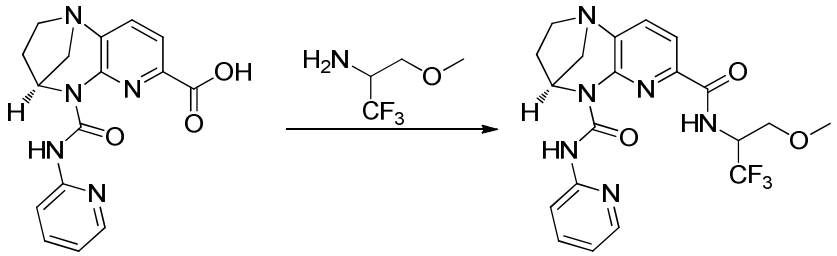
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml,1,537 mmol) y 2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (149 mg, 1,153 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-

200, eluyendo con 3 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4 metanopirido[2,3-*b*] [1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (300 mg, 0,687 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM (*m/z*): 437,27 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,99 (s, 1H), 8,29 - 8,14 (m, 2H), 8,18 - 7,94 (m, 1H), 7,96 - 7,57 (m, 3H), 7,35 - 6,92 (m, 1H), 5,48 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,38 - 5,22 (m, 1H), 4,96 - 4,80 (m, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 2H), 3,25 - 3,03 (m, 3H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 1H)

Ejemplo 9

Síntesis de (4*S*)-N-5-(piridin-2-il)-N-7-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



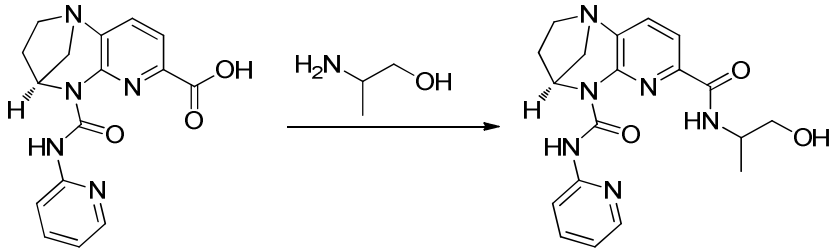
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) y 1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-amina (165 mg, 1,153 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 2 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (130 mg, 0,289 mmol, rendimiento del 37,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM (*m/z*): 451,31 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,14 - 12,78 (m, 1H), 8,45 - 8,16 (m, 2H), 8,08

(d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,14 (dd, *J* = 6,91, 5,37 Hz, 1H), 5,64 - 5,29 (m, 1H), 5,27 - 4,89 (m, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 3H), 3,22 - 2,86 (m, 4H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,83 (m, 1H).

Ejemplo 10

Síntesis de (4*S*)-N-7-(1-hidroxipropan-2-il)-N-5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida

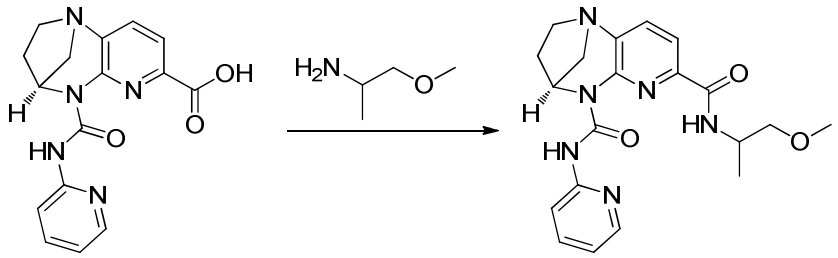


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadieron HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol), 2-aminopropan-1-ol (87 mg, 1,153 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 3 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar ((4*S*)-N7-(1-hidroxipropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (135 mg, 0,353 mmol, rendimiento del 45,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM (*m/z*): 383,28 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,22 - 12,90 (m, 1H), 8,30 (dd, *J* = 3,95, 0,88 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,95 - 7,57 (m, 4H), 7,22 - 7,05 (m, 1H), 5,47 (d a, *J* = 2,85 Hz, 1H), 4,79 (t a, *J* = 5,81 Hz, 1H), 4,32 - 3,92 (m, 1H), 3,69 - 3,39 (m, 2H), 3,22 - 2,80 (m, 4H), 2,34 - 2,12 (m, 1H), 2,04 - 1,67 (m, 1H), 1,30 - 1,15 (m, 3H).

Ejemplo 11

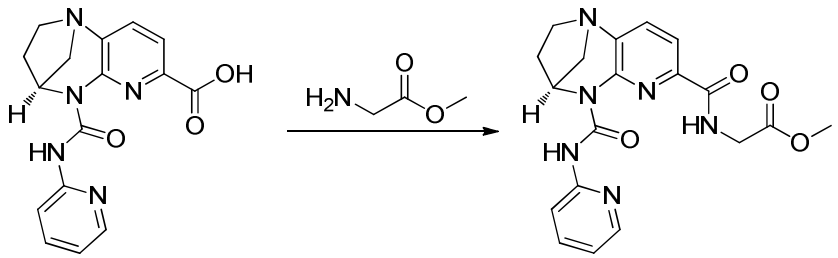
Síntesis de (4*S*)-N-7-(1-metoxipropan-2-il)-N-5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol), 1-metoxipropan-2-amina (103 mg, 1,153 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 2 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-N7-(1-metoxipropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (200 mg, 0,504 mmol, rendimiento del 65,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM (*m/z*): 397 $[M+H]^+$. **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,10 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,31 (d a, *J* = 4,82 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,94 - 7,49 (m, 4H), 7,15 (dd, *J* = 6,91, 5,15 Hz, 1H), 5,56 - 5,27 (m, 1H), 4,55 - 4,13 (m, 1H), 3,62 - 3,36 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 4,17 Hz, 3H), 3,20 - 3,02 (m, 3H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,26 (dd, *J* = 6,58, 4,60 Hz, 3H).

Ejemplo 12

Síntesis de (4*S*)-N-7-etil-N-5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida

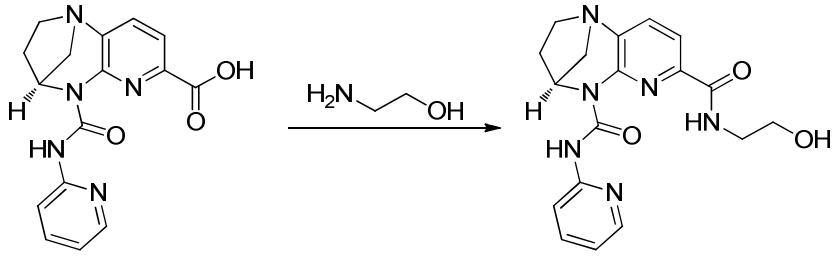


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (650 mg, 1,998 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió HATU (1,51 g, 4,0 mmol), DIPEA (0,7 ml, 4,0 mmol), 2-aminoacetato de metilo (267 mg, 3,0 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 25 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 2 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar 2-((4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamido)acetato de metilo (400 mg, 1,009 mmol, rendimiento del 50,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35), CLEM (*m/z*): 397,32 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,45 (s, 1H), 8,58 (t a, *J* = 5,92 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 3,95 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,82 - 7,52 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 6,80, 5,26 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,14 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,19 - 2,78 (m, 4H), 2,28 - 2,01 (m, 1H), 1,88 (dt, *J* = 13,87, 6,99 Hz, 1H).

Ejemplo 13

Síntesis de (4*S*)-N-7-(2-hidroxietil)-N-5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida



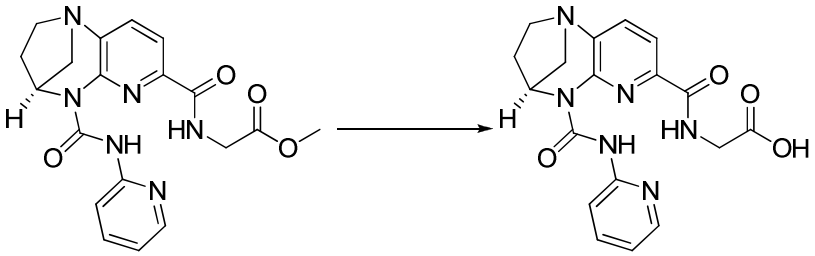
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadieron HATU (584 mg, 1,537 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol), 2-aminoetanol (70 mg, 1,153 mmol) y se agitaron a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 x 15 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 3 % de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (4*S*)-N7-(2-hidroxietil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (195 mg, 0,529 mmol, rendimiento del 68,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,3), CLEM (*m/z*): 369,27 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,34 (s, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 1H), 8,24 (t a, *J* = 5,81 Hz, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,85 (td, *J* = 7,84, 1,86 Hz, 1H), 7,76 - 7,59 (m, 2H), 7,13 (ddd, *J* = 7,29, 4,88, 0,99 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 3,22 - 3,01 (m, 3H), 3,03 - 2,88 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,70, 9,87, 6,14, 4,06 Hz, 1H), 1,92 (dt, *J* = 13,81, 6,91 Hz, 1H).

Ejemplo 14

Síntesis de ácido 2-((4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4 metano pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamido)acético



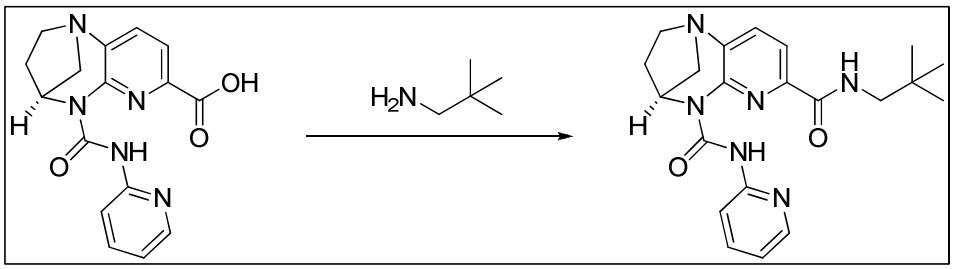
A una solución agitada de 2-((4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamido)acetato de metilo (200 mg, 0,505 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) y agua (5 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (14,50 mg, 0,605 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 2 h. El tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida para obtener el residuo en bruto y se diluyó con agua (50 ml), después se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa acuosa se neutralizó con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con metanol al 5 % en DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 3 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar ácido 2-

((4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4 metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamido)acético (135 mg, 0,366 mmol, 72,9 %) en forma de un sólido de color blanco (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. F_r: 0,15), CLEM (*m/z*): 383,31 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,53 (s, 1H), 12,71 (s a, 1H), 8,55 (t, *J* = 6,03 Hz, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 6,14 Hz, 2H), 3,21-3,08 (m, 3H), 2,98 (dd, *J* = 12,06, 3,07 Hz, 1H), 2,31-2,14 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 15

Síntesis de (4*S*)-*N*-7-neopentil-*N*-5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



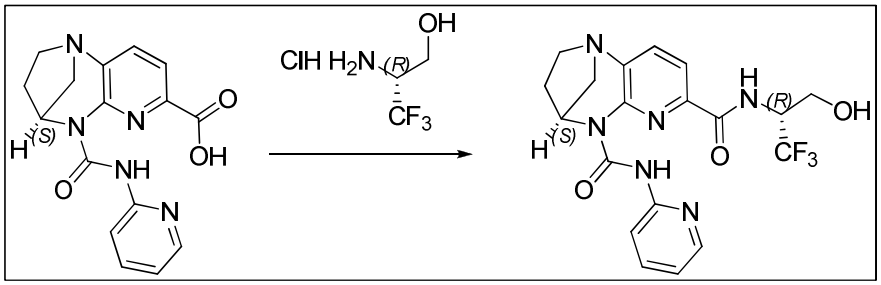
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió HATU (526 mg, 1,383 mmol) y DIPEA (0,322 ml, 1,844 mmol a TA. A esto se añadió 2,2-dimetilpropan-1-amina (96 mg, 1,107 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en EtOAc, Fr: 0,7). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*-7-neopentil-*N*-5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (170 mg, 0,430 mmol, rendimiento del 46,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 395,25 $[M+H]^+$, Tr = 2,30 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3): δ ppm 13,38 (s, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 1H), 8,17 - 8,12 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 3,49 - 3,34 (m,

2H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 3,02 (dd, *J* = 12,06, 3,29 Hz, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 16

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



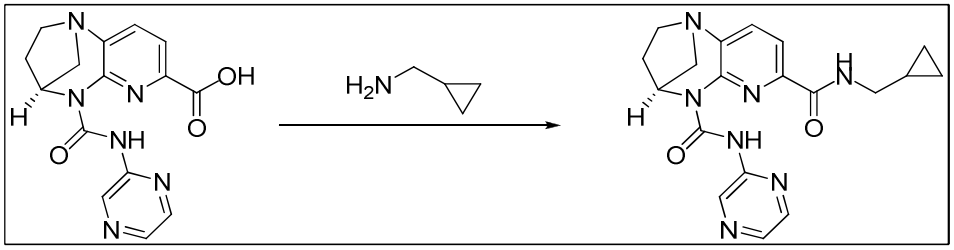
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,768 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadió HATU (584 mg, 1,537 mmol) y DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) a temperatura ambiente. A esto se añadió hidrocloruro de (*R*)-2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (191 mg, 1,153 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (acetato de etilo puro. Valor de Fr: 0,25). La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyente: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo) y se purificó de nuevo por HPLC prep. (Condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 5 Mm (Ac), FM B: Acetonitrilo, Columna: KROMOSIL C18 (21,2 x 250) mm, 10 µ, Método: 1/48, 10/48, 10,1/100 10,2/48, Flujo: 20 ml/min, Solubilidad: THF+ACN+MEOH) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (80 mg, 0,175 mmol, rendimiento del 22,81 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 437,09 $[M+H]^+$, T_r = 1,79 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,38 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 4,60 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,13 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 10,08 Hz, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* = 6,25, 3,18 Hz, 1H), 5,16

(t, *J* = 7,13 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 3,73 Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 3,31 - 3,10 (m, 3H), 2,99 - 3,04 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 2,04 (dt, *J* = 14,41, 7,15 Hz, 1H).

Ejemplo 16A

Síntesis de (4*S*)-N7-(ciclopropilmetil)-N5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

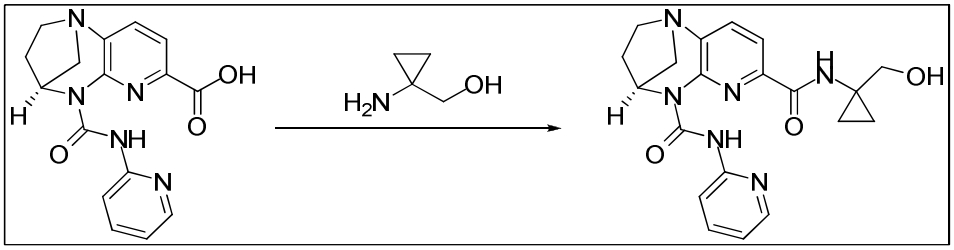


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,532 mmol) en DMF (15 ml) 0 ºC se añadió HATU (1165 mg, 3,06 mmol), DIPEA (0,803 ml, 4,60 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió ciclopropilmetanamina (218 mg, 3,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. F_r: 0,3). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluyendo con 2 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-(ciclopropilmetil)-N5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (108 mg, 0,284 mmol, rendimiento del 18,56 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*): 380,14 $[M+H]^+$, Tr = 1,79 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,56 (s, 1H), 9,53 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,63, 1,53 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 3,36 - 3,53 (m, 2H), 3,10 - 3,32 (m, 3H), 2,94 - 3,09 (m, 1H), 2,21 - 2,44 (m, 1H), 1,96 - 2,19 (m, 1H), 1,10 - 1,34 (m, 1H), 0,43 - 0,63 (m, 2H), 0,26 - 0,42 (m, 2H).

Ejemplo 17

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

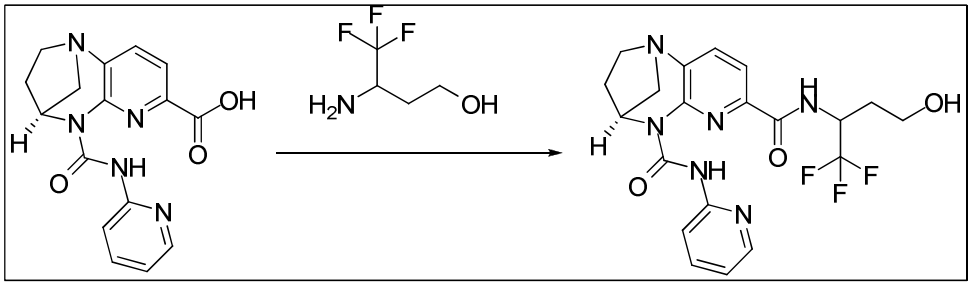


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (2 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol) y se agitó durante 10 min, después se añadió (1-aminociclopropil)metanol (121 mg, 1,383 mmol) a TA y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h. (sistema de TLC, metanol al 5 % en DCM. Valor de Fr: 0,3). La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, Metanol al 2 % en DCM como eluyente) para proporcionar el producto con una pureza del 85 %. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Columna: XTERRA C18 (19 x 250) mm, 10 µ; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 5 mM (ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo, Método, B de %/tiempo: 0/20, 1/20, 10/80, 10,5/100; Flujo: 18 ml/min; Solubilidad: ACN+THF) para proporcionar (4*S*)-N7-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (75 mg, 0,189 mmol, rendimiento del 20,53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 395,14 $[M+H]^+$, Tr = 1,55 min,

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,09 - 13,46 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d a, *J* = 4,17 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 7,81 - 7,92 (m, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 2H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 5,38 - 5,51 (m, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 5,92 Hz, 2H), 2,93 - 3,22 (m, 4H), 2,16 - 2,29 (m, 1H), 1,91 (dt, *J* = 13,98, 7,15 Hz, 1H), 0,83 - 0,93 (m, 4H).

Ejemplo 18

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-*N*7-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



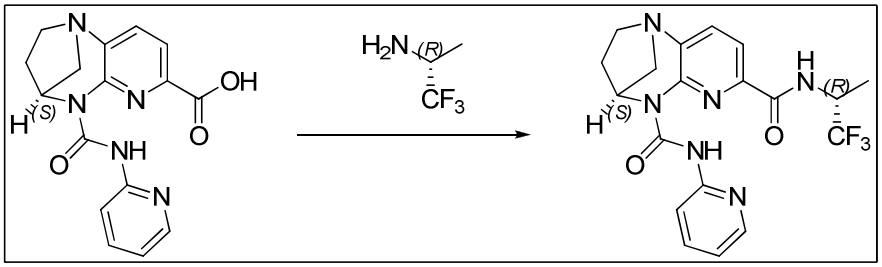
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 3,07 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (1,611 ml, 9,22 mmol), HATU (2,338 g, 6,15 mmol) y se agitó durante 10 min, después se añadió 3-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol (0,660 g, 4,61 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice y eluyendo con metanol al 3 % en DCM) para obtener mezclas diastereoméricas de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (1,18 g), pureza de HPLC-91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este compuesto de mezcla diastereomérica se separó adicionalmente por SFC quiral (Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC -200; Columna Chiralcel OD-H (250 x 30) mm; CO_2- 75 %, codisolvente (dietilamina al 0,5 % en MeOH)- 25 %; Caudal: 80 g/min; Tiempo de pila: 3,0 min; Carga/iny.: 5 mg; Solubilidad: MeOH).

Pico 1: Las fracciones recogidas de la SFC quiral se concentraron y el residuo se trituró con éter dietílico (5 ml) para proporcionar (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (140 mg, 0,309 mmol, rendimiento del 10,07 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 451,09 $[M+H]^+$, Tr = 1,86 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,63 - 13,07 (m, 1H), 8,12 - 8,26 (m, 3H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 7,34, 1H), 5,65 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 5,06 - 5,21 (m, 1H), 3,77 - 3,92 (m, 2H), 3,07 - 3,34 (m, 4H), 2,96 - 3,06 (m, 1H), 2,22 - 2,41 (m, 2H), 2,01 - 2,19 (m, 2H).

Ejemplo 19

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

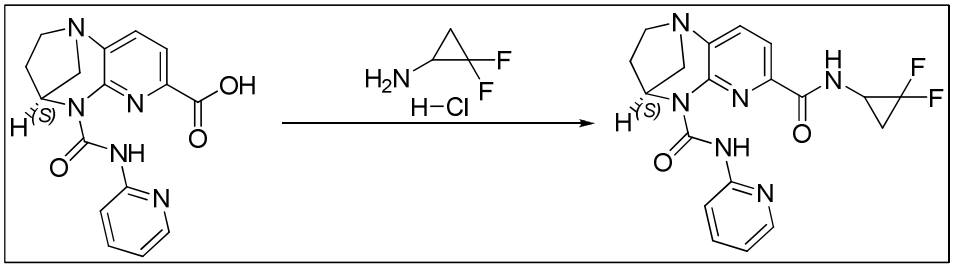


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (4 g, 12,30 mmol) en DMF (40 ml) se añadieron DIPEA (6,44 ml, 36,9 mmol), EDC (2,95 g, 15,37 mmol) y HOBT (2,354 g, 15,37 mmol) a TA y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Después, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (1,668 g, 14,75 mmol) y se agitó durante 16 h a TA. (eluyente de TLC: MeOH al 5 %/DCM, *Fr*: 0,4). La DMF se retiró por destilación y se repartió entre agua (30 ml) y DCM (2 x 40 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra, Eluyente: acetato de etilo al 55 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metano pirido[2,3-*b*][1,4]diazepina5, 7(2*H*)-dicarboxamida (1,2 g, 2,84 mmol, rendimiento del 23,06 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 421,02 $[M+H]^+$, T_r = 2,23 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,23 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 4,93, 0,99 Hz, 1H), 8,15 (dt, *J* = 8,50, 0,90 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,03 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 1,10 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 5,12 - 4,98 (m, 1H), 3,32 -2,97 (m, 4H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 20

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

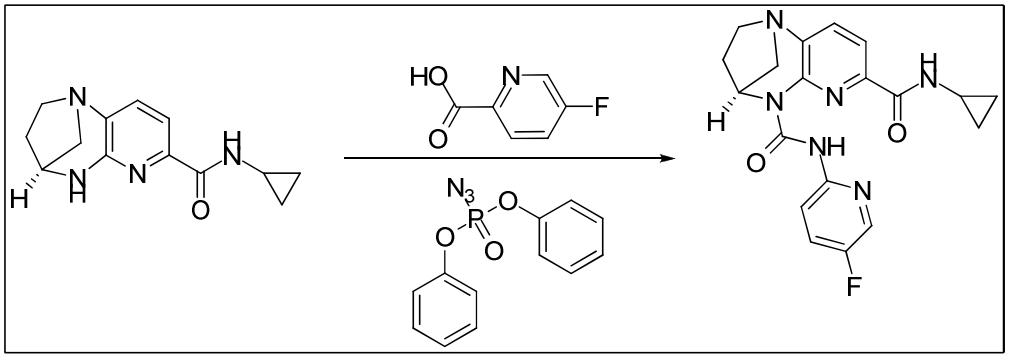


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 1,076 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron HATU (818 mg, 2,152 mmol) y DIPEA (0,376 ml, 2,152 mmol) a ta. A esto se añadió 2,2-difluorociclopropanamina, hidrocloruro (209 mg, 1,614 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro. valor de F_r: 0,3). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N-5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (130 mg, 0,322 mmol, rendimiento del 29,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 401,09 $[M+H]^+$, T_r = 3,76 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,39 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H), 8,27 (dt, *J* = 5,04, 0,88 Hz, 2H), 8,11 (dd, *J* = 8,33, 0,66 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,89, 2,41 Hz, 1H), 7,78 - 7,56 (m, 2H), 7,08 - 6,94 (m, 1H), 5,63 (dt, *J* = 5,86, 2,66 Hz, 1H), 3,64 - 3,41 (m, 1H), 3,29 - 2,93 (m, 3H), 2,37 - 2,34 (m, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 2,11 - 1,88 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 21

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-*N*5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

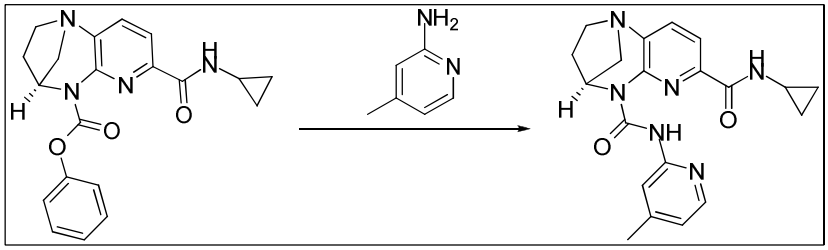


A una solución agitada de ácido 5-fluoropicolinico (433 mg, 3,07 mmol) en cloroformo (50 ml) se añadió TEA (0,856 ml, 6,14 mmol) y fosforazidato de difenilo (1127 mg, 4,09 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 10 h. Después, se añadió (4S)-N-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 2,047 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 70 ºC durante 18 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM). Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: MeOH al 5 % en DCM), el semisólido de color amarillo obtenido se lavó con éter dietílico (10 ml) y *n*-pentano (10 ml) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (260 mg, 0,673 mmol, rendimiento del 32,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 383,04 $[M+H]^+$, T_r = 2,02 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,36 (s, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8,99, 7,78, 2,96 Hz, 1H), 5,62 -5,60 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 0,98 - 0,90 (m, 2H), 0,84 - 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 22

Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(4-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

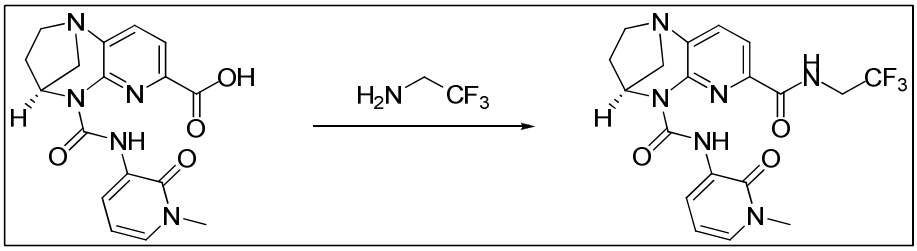


A una solución agitada de 4-metilpiridin-2-amina (297 mg, 2,74 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución de LiHMDS 1,0 M (2,74 ml, 2,74 mmol) en THF a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción, se añadió una solución en THF de 7-(ciclopropilcarbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (20 ml, 500 mg, 1,372 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,5) y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: MeOH al 4 % en DCM) y el semisólido de color amarillo pálido obtenido se lavó con éter dietílico y *n*-pentano para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(4-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (160 mg, 0,422 mmol, rendimiento del 30,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 379,08 $[M+H]^+$, T_r = 1,72 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,30 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 5,04, 0,66 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), 0,87 - 0,81 (m, 2H).

Ejemplo 23

Síntesis de (4*S*)-N5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

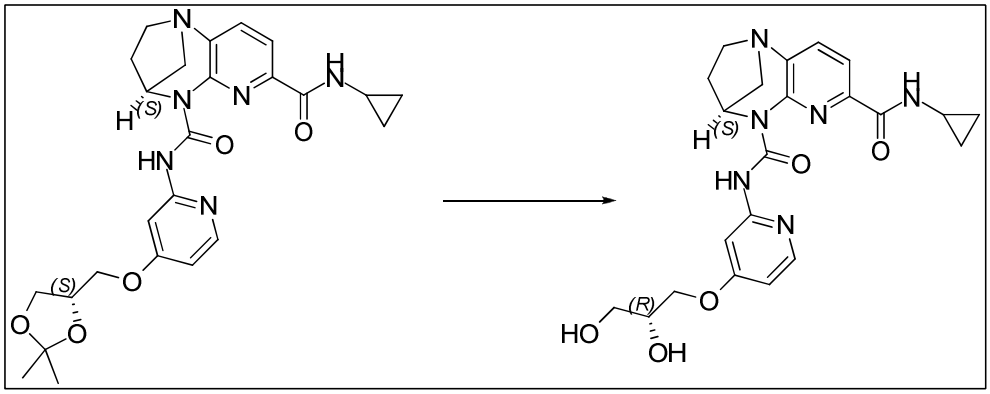


A una suspensión de ácido (4*S*)-5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 0,985 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC se añadió HATU (749 mg, 1,970 mmol), DIPEA (0,516 ml, 2,95 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (146 mg, 1,477 mmol) a la reacción anterior a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y la capa ac. se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, eluyendo con 3 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (167 mg, 0,381 mmol, rendimiento del 38,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 437,12 $[M+H]^+$, Tr = 2,02 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,23 (s, 1H), 10,10 (t a, *J* = 5,92 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 7,45, 1,75 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,80, 1,75 Hz, 1H), 6,33 (t, *J* = 7,04 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,14 - 4,33 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,06 - 3,31 (m, 3H), 2,93 - 3,05 (m, 1H), 2,31 (dddd, *J* = 14,06, 9,89, 5,86, 3,95 Hz, 1H), 1,95 - 2,17 (m, 1H).

Ejemplo 24

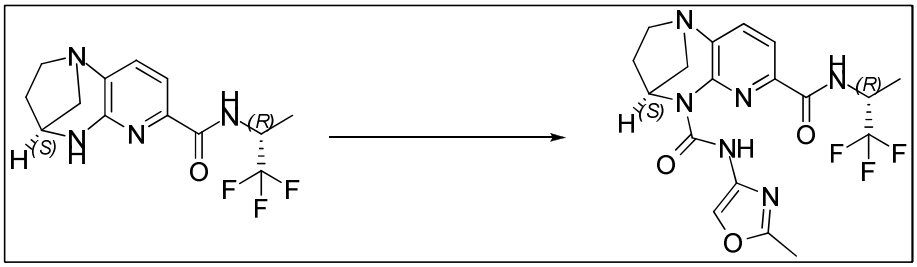
Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,809 mmol) en metanol (6 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (2 ml, 65,8 mmol) lentamente durante un periodo de 2 min a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. F_r: 0,2)**.** La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un aceite viscoso de color pardo. La masa de reacción se disolvió en una cantidad mínima de agua (4 ml), después se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico a 0 ºC y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido en bruto de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 12 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (150 mg, 0,329 mmol, rendimiento del 40,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: 455,12 $[M+H]^+$, Tr = 1,25 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,12 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,06 (d a, *J* = 4,17 Hz, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 3H), 6,75 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,68 - 4,74 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,87, 3,95 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,76, 6,25 Hz, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 1H), 3,46 (td, *J* = 5,70, 1,97 Hz, 2H), 3,05 (d a, *J* = 12,50 Hz, 3H), 2,92 - 3,00 (m, 2H), 2,17 - 2,27 (m, 1H), 1,90 (dt, *J* = 13,87, 6,99 Hz, 1H), 0,79 - 0,88 (m, 2H), 0,67 - 0,78 (m, 2H).**Ejemplo 25**

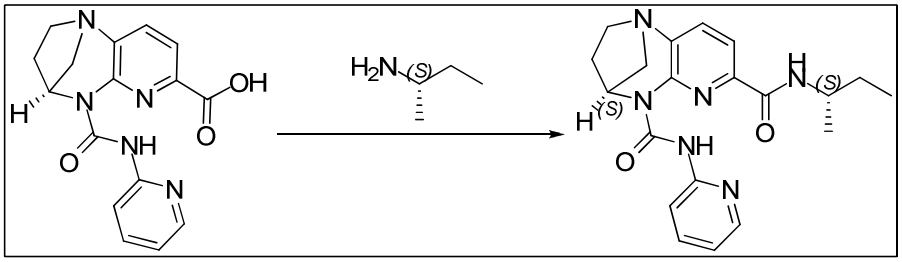
Síntesis de (4*S*)-*N*5-(2-metiloxazol-4-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico (381 mg, 3,00 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió difenilfosfinilazida (607 mg, 2,498 mmol) seguido de TEA (0,348 ml, 2,498 mmol) y se agitó durante 10 h. Después se añadió (4*S*)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (750 mg, 2,498 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se calentó a 60 ºC durante 12 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,3; UV activo). La reacción se enfrió a TA, después se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 5 % de MeOH en CH_2Cl_2) seguido de HPLC prep. (Columna: fenilo cromosilo (150 x 30) mm, 10 µ; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 5 Mm (ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método: 0/2, 3/2, 10/50; Flujo: 25 ml/min; Solubilidad: THF+Acetonitrilo+agua) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(2-metiloxazol-4-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (125 mg, 0,291 mmol, rendimiento del 11,65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 425,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,12 min. **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,20 (s, 1H), 8,48 - 8,53 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 4,86 (dd a, *J* = 15,78, 7,67 Hz, 1H), 3,00 - 3,21 (m, 3H), 2,93 - 2,99 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (dddd, *J* = 13,70, 9,87, 6,03, 3,95 Hz, 1H), 1,83 - 1,92 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 26

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*S*)-sec-butil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

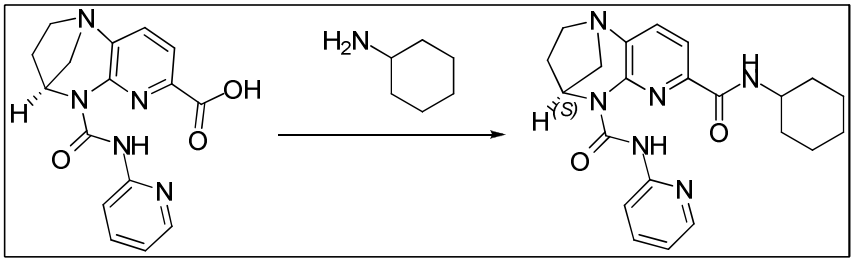


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno TA, se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol), seguido de (*S*)-butan-2-amina (67,4 mg, 0,922 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,30). La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (gel de sílice, acetato de etilo al 80 % en hexano). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar (4*S*)-*N*7-((*S*)-sec-butil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (91mg, 0,235 mmol, rendimiento del 25,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 381,17 $[M+H]^+$, Tr = 2,15 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,29 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,58 - 7,79 (m, 3H), 6,90 - 7,14 (m, 1H), 5,66 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,18 - 4,32 (m, 1H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,84 - 3,07 (m, 1H), 2,18 - 2,45 (m, 1H), 2,04 (dt, *J* = 14,03, 7,02 Hz, 1H), 1,61 - 1,83 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 27

Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclohexil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

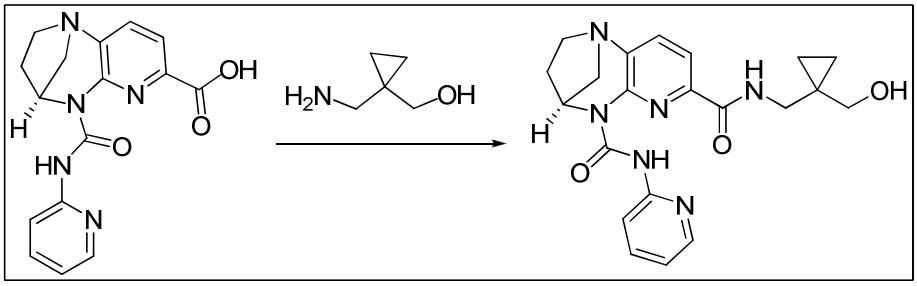


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno TA se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol) seguido de ciclohexanamina (137 mg, 1,383 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,30). La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (usando una columna de gel de sílice de 12 g, EtOAc al 75 % en Hexano). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar (4*S*)-*N*7-ciclohexil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (230 mg, 0,562 mmol, rendimiento del 61,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 407,14 $[M+H]^+$, Tr = 2,39 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,27 (s, 1H), 8,30 (d a, *J* = 3,73 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,91 - 7,15 (m, 1H), 5,66 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,01 - 4,21 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,18 - 2,41 (m, 1H), 1,94 - 2,13 (m, 3H), 1,84 (d a, *J* = 12,28 Hz, 3H), 1,76 (d a, *J* = 13,15 Hz, 4H), 1,37 - 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 28

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

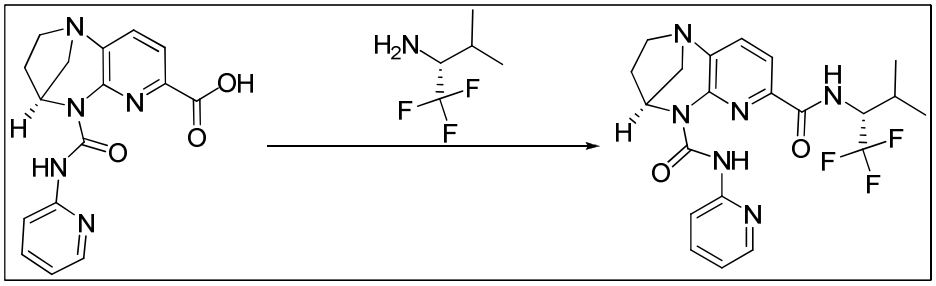


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol) y (1-(aminometil)ciclopropil)metanol (112 mg, 1,107 mmol), después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,30). La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (80 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 80 % en Hexano). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (165 mg, 0,396 mmol, rendimiento del 43,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 409,14 $[M+H]^+$, Tr = 1,62 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,12 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,20 - 8,37 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,90 - 7,15 (m, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 1H), 2,22-2,42 (m, 1H), 1,99-2,19 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,45-0,55 (m, 2H).

Ejemplo 29

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

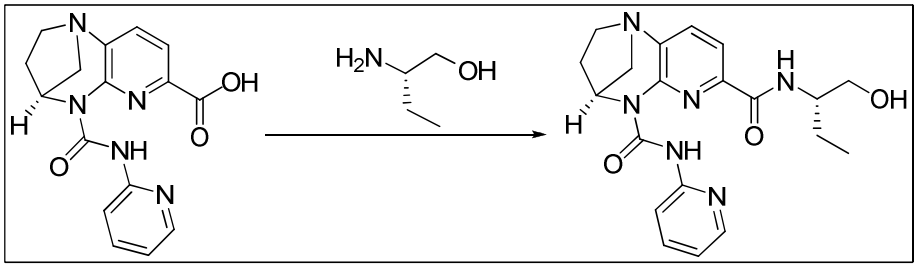


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF) (3 ml, en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol) y (*R*)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-amina (156 mg, 1,107 mmol), después, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,30). La masa de reacción se diluyó con 80 ml de agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 80 % en Hexano). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (190 mg, 0,423 mmol, rendimiento del 45,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 449,14 $[M+H]^+$, Tr = 2,52 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,12 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,20 - 8,37 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,69-7,79 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,67 - 4,80 (m, 1H), 3,11 - 3,31 (m, 3H), 3,00 - 3,05 (m, 1H), 2,30-2,46 (m, 2H), 2,02 - 2,13 (m, 1H), 1,16 - 1,21 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H).

Ejemplo 30

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*S*)-1-hidroxibutan-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

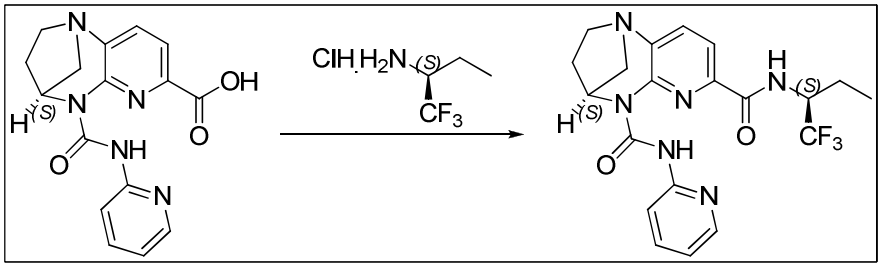


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,844 mmol) en DMF (6 ml), a TA se añadió DIPEA (0,966 ml, 5,53 mmol), HATU (1403 mg, 3,69 mmol) y (*S*)-2-aminobutan-1-ol (164 mg, 1,844 mmol), después la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,20). La masa de reacción se diluyó con 50 ml de agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 80 % en Hexano). Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado con una pureza del 40 %. Este se purificó adicionalmente por HPLC prep. (Columna: XBridge C18 (150 x 19) mm, 5 µ, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % (ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo, Método: Isocrático (A:B) = 0/16, 10/16, Flujo: 15 ml/min, Solubilidad: THF(exceso)+ACN+MeOH) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-((*S*)-1-hidroxibutan-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-oxamida (80 mg, 0,198 mmol, rendimiento del 10,72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (*m/z*): 397,12 $[M+H]^+$; Tr = 1,67 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,80 (s, 1H), 8,16 - 8,35 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,61 - 7,80 (m, 1H), 7,58- 7,61 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 5,72 (dd, *J* = 6,14, 3,29 Hz, 1H), 4,04 - 4,33 (m, 1H), 3,70 - 3,95 (m, 3H), 3,08 - 3,31 (m, 3H), 2,91 - 3,06 (m, 1H), 2,33 (dddd, *J* = 14,00, 10,00, 6,14, 3,84 Hz, 1H), 1,91 - 2,11 (m, 1H), 1,62 - 1,88 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H).

Ejemplo 31

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-N7-((*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

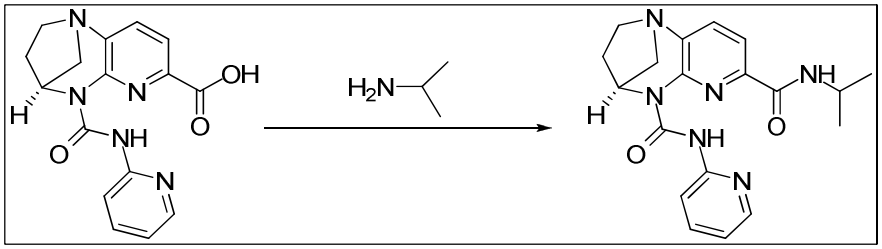


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (200 mg, 0,615 mmol) e hidrocloruro de (*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (151 mg, 0,922 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se añadieron HATU (468 mg, 1,230 mmol) y seguido de DIPEA (0,215 ml, 1,230 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 %, Valor de Fr: 0,5). La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna: XBridge C 18 (75 x 4,6 mm, 3,5 µ), Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 0,01 M, B: ACN, Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 8/95, 12/95, 12,1/5, 15/5, Temp. de la Columna: Ambiente, Caudal: 1,0 ml/min, Diluyente: ACN) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (110 mg, 0,253 mmol, rendimiento del 41,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 435,03 $[M+H]^+$, T_r = 2,38 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,26 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 4,17 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 10,30 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 6,58, 5,04 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 3,05- 2,97 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 32

Síntesis de (*4S*)-*N*7-isopropil-*N5*-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(*2H*)-dicarboxamida.

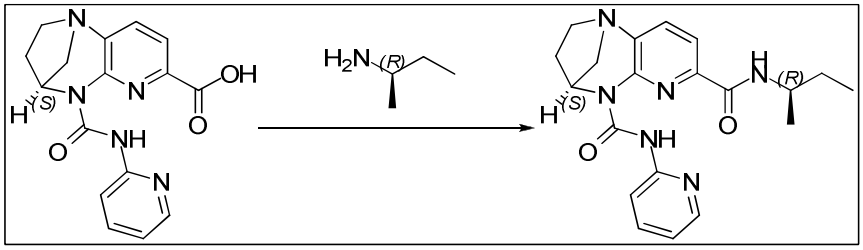


A una solución de ácido *(4S)*-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol) y propan-2-amina (109 mg, 1,844 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,2). La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (3 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó y se secó al vacío para proporcionar (*4S*)-*N*7-isopropil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(*2H*)-dicarboxamida (185 mg, 0,501 mmol, rendimiento del 54,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 367,13 $[M+H]^+$, Tr = 1,95 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,11 (s, 1H), 8,31 (d a, *J* = 3,51 Hz, 1H), 8,10 (d a, *J* = 8,11 Hz, 1H), 7,64 - 7,89 (m, 4H), 6,97 - 7,23 (m, 1H), 5,47 (d a, *J* = 2,63 Hz, 1H), 4,23 (dc, *J* = 14,17, 6,82 Hz, 1H), 3,01 - 3,22 (m, 3H), 2,92 - 3,01 (m, 1H), 2,09 - 2,29 (m, 1H), 1,93 (dt, *J* = 13,48, 6,85 Hz, 1H), 1,28 (dd, *J* = 6,36, 4,17 Hz, 6H).

Ejemplo 33

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*R*)-sec-butil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



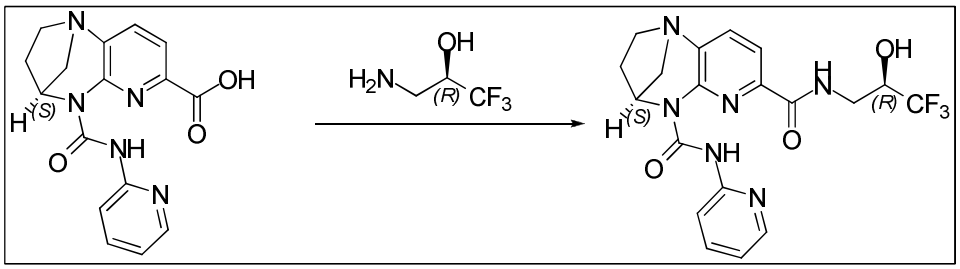
A una suspensión de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol) y (*R*)-butan-2-amina (81 mg, 1,107 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. Fr = 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, metanol al 5 % en DCM), seguido de HPLC preparativa (Columna: XBridge C 18(75 x 4,6 mm, 3,5 µ), Fase móvil A: bicarbonato de amonio 0,01 M, B: CAN; Tiempo de gradiente/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 8/95, 12/95, 12,1/5,1 5/5; Temp.: Ambiente; Caudal: 1,0ml/min; Diluyente: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*7-((*R*)-sec-butil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(*2H*)-dicarboxamida (110 mg, 0,289 mmol, rendimiento del 31,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 381,1 $[M+H]^+$, Tr = 2,14 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,13 (s, 1H), 8,29 (d a, *J* = 3,95 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,79 - 7,97 (m, 1H), 7,64 - 7,79 (m, 3H), 7,14 (dd, *J* = 6,58, 5,04 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 4,06 (dt, *J* = 14,52, 7,10 Hz, 1H), 3,29 (s, 4H), 2,09 - 2,30 (m, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,59, 7,02 Hz, 1H), 1,55 - 1,79 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,58 Hz, 3H), 0,98 - 1,18 (m, 3H).

Ejemplo 34

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



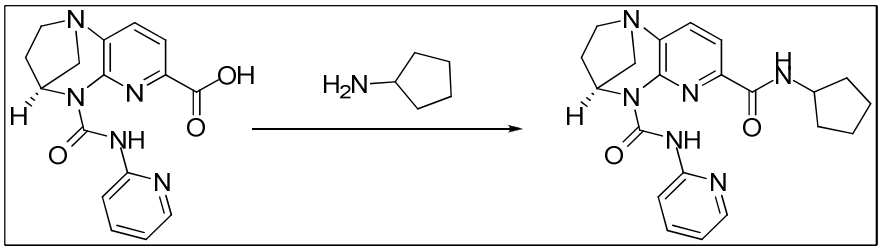
A una suspensión de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA

(0,483 ml, 2,77 mmol) y (*R*)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (143 mg, 1,107 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,3). La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (175 mg, 0,400 mmol, rendimiento del 43,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 437,05 $[M+H]^+$, Tr = 1,83 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,33 (s, 1H), 8,44 (t a, *J* = 6,03 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 4,93, 0,99 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,80 - 7,95 (m, 1H), 7,62 - 7,78 (m, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 6,58 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,13 - 4,37 (m, 1H), 3,77 (dt, *J* = 13,98, 5,40 Hz, 1H), 3,54 (dt, *J* = 13,81, 6,91 Hz, 1H), 3,05 - 3,28 (m, 3H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 2,19 - 2,3 (m, 1H), 1,85 - 2,02 (m, 1H).

Ejemplo 35

Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclopentil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



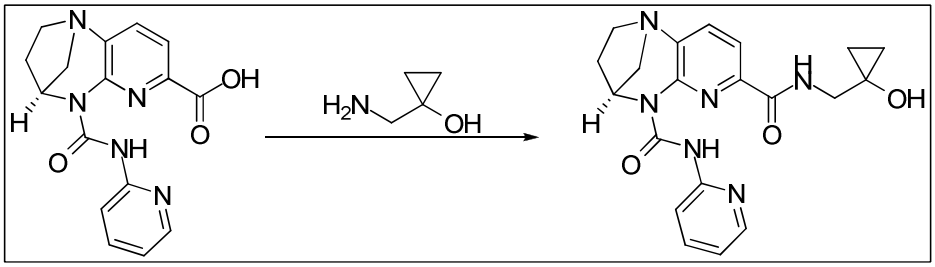
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol) en DMF (4 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol), HATU (1169 mg, 3,07 mmol) y ciclopentanamina (157 mg, 1,844 mmol) y se agitó a TA durante 16 h (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,2). La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a

presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar (4*S*)-*N*7-ciclopentil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (162 mg, 0,411 mmol, rendimiento del 26,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 393,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,21 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,99 (s, 1H), 8,18 - 8,32 (m, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,39, 0,96 Hz, 1H), 7,78 - 7,92 (m, 2H), 7,62 - 7,78 (m, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,34 (dc, *J* = 14,74, 7,29 Hz, 1H), 3,02 - 3,22 (m, 3H), 2,89 - 3,01 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,70, 9,87, 6,03, 3,73 Hz, 1H), 1,86 - 2,04 (m, 3H), 1,55 - 1,81 (m, 6H).

Ejemplo 36

Síntesis de (4*S*)-N7-((1-hidroxiciclopropil)metil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



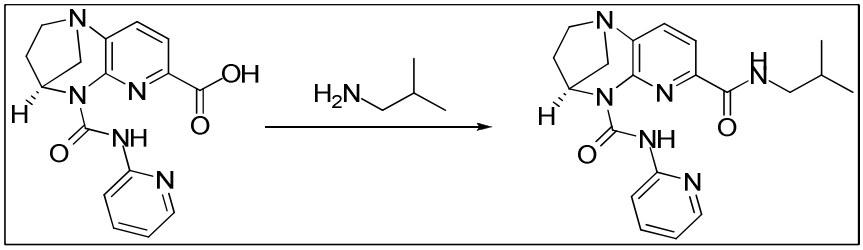
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 1,076 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió DIPEA (0,564 ml, 3,23 mmol), HATU (818 mg, 2,152 mmol) y 1-(aminometil)ciclopropanol (103 mg, 1,183 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. Valore de F*r*: 0,2). La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se trituró con acetonitrilo, después el sólido se separó y se liofilizó para proporcionar (4*S*)-*N*7-((1-hidroxiciclopropil)metil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (160 mg, 0,404 mmol, rendimiento del 37,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 395,03 $[M+H]^+$, Tr = 1,5 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,94 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* =

5,19 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 7,34, 5,04, 0,99 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,16 (s a, 1H), 3,60 - 3,76 (m, 2H), 3,10 - 3,31 (m, 3H), 2,93 - 3,08 (m, 1H), 2,21 - 2,44 (m, 1H), 1,98 - 2,19 (m, 1H), 0,65 - 0,77 (m, 2H), -0,04 - 0,076 (m, 2H).

Ejemplo 37

Síntesis de (4*S*)-*N*7-isobutil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



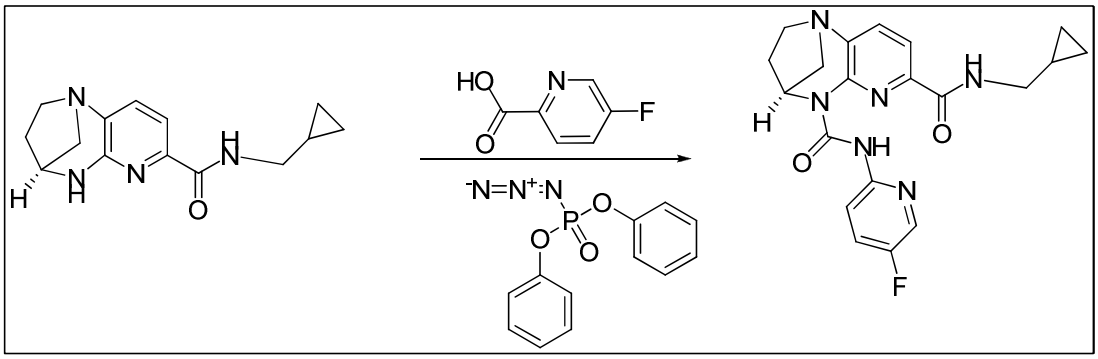
A una suspensión de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol) y 2-metilpropan-1-amina (67,4 mg, 0,922 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. Valor de Fr: 0,2). La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar (4*S*)-*N*7-isobutil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (210 mg, 0,544 mmol, rendimiento del 59,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 381,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,13 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,43 - 13,63 (m, 1H), 8,14 - 8,25 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 0,88 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 3,10 - 3,31 (m, 3H), 3,01 (dd, *J* = 12,17, 3,18 Hz, 1H), 2,27 - 2,37 (m, 1H), 2,01 - 2,14 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,80 Hz, 6H).

Ejemplo 38

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-

metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

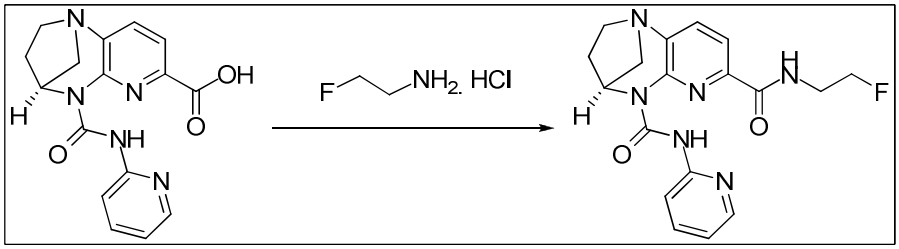


A una solución agitada de ácido 5-fluoropicolinico (410 mg, 2,90 mmol) en cloroformo (50 ml) se añadió TEA (0,809 ml, 5,81 mmol) y fosforazidato de difenilo (1065 mg, 3,87 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 h, después se añadió (4*S*)-*N*-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,936 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 18 h. (TLC: MeOH al 10 % en DCM, Fr: 0,4; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar un compuesto pegajoso de color amarillo pálido, que se purificó por HPLC prep. (Condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 mM (Ac.), FM B: acetonitrilo. Columna :Kromasil fenilo (150 x 25)10 u, Método: Isocrático (A:B) = 50:50; Flujo: 20 ml/min; Solubilidad: ACN) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (75 mg, 0,187 mmol, rendimiento del 9,66 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 397,08 $[M+H]^+$, T_r = 2,21 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,30 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 3,07 Hz, 1H), 8,24 - 7,98 (m, 2H), 7,82 (td, *J* = 8,71, 2,96 Hz, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 5,44 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 2H), 3,24 - 3,03 (m, 3H), 3,02 - 2,82 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 1,93 (dt, *J* = 13,98, 7,15 Hz, 1H), 1,20 - 1,02 (m, 1H), 0,50 - 0,37 (m, 2H), 0,35 - 0,14 (m, 2H).

Ejemplo 39

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2-fluoroetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

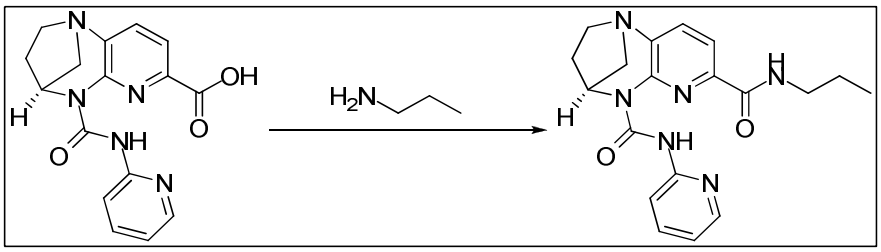


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol) e hidrocloruro de 2-fluoroetanamina (92 mg, 0,922 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,40). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 90 % en éter de petróleo) para dar (4*S*)-*N*7-(2-fluoroetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (145 mg, 0,388 mmol, rendimiento del 42,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 371,07 $[M+H]^+$, Tr = 1,65 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,62 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,18 - 8,36 (m, 1H), 8,09 (dt, *J* = 8,33, 0,88 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,86 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,57 Hz, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,15 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 5,04 Hz, 1H), 3,81 - 3,98 (m, 2H), 3,07 - 3,30 (m, 3H), 2,88 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 2,40 (m, 1H), 1,94 - 2,18 (m, 1H).

Ejemplo 40

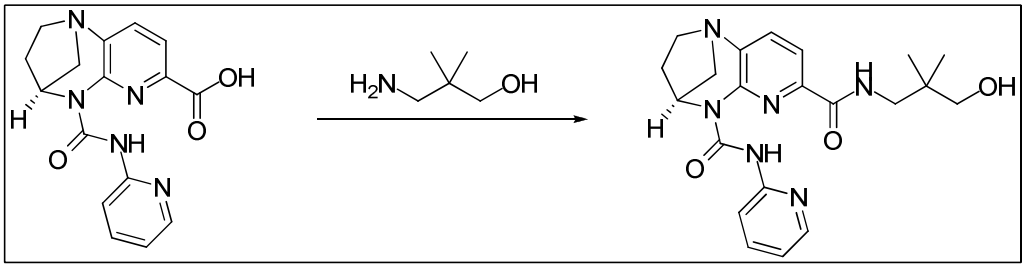
Síntesis de (4*S*)-*N*7-propil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol) y propan-1-amina (54,5 mg, 0,922 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,60). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 90 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*7-propil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (118 mg, 0,312 mmol, rendimiento del 33,9 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (*m/z*): 367,11 $[M+H]^+$, Tr = 1,95 min. **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,55 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 4,93, 1,21 Hz, 1H), 8,07 - 8,18 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,76 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,01 (td, *J* = 6,14, 0,88 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 3,45 - 3,61 (m, 2H), 3,07 - 3,30 (m, 3H), 2,96 - 3,06 (m, 1H), 2,19 - 2,44 (m, 1H), 1,92 - 2,17 (m, 1H), 1,64 - 1,87 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H).

Ejemplo 41

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

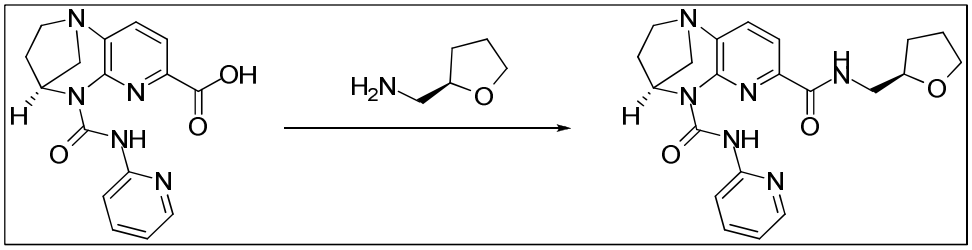


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió HATU (491 mg, 1,291 mmol), DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol) y 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (95 mg, 0,922 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,40). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 95 % en éter de petróleo), seguido de HPLC preparativa (Columna: Xbridge (19 x 150) mm, 5 µ; Fase móvil A: amonio bicarbonato 5 mmol (Ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método: 0/20, 10/50; Flujo: 20 ml/min; Solubilidad: MeOH+Acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*7-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (95 mg, 0,231 mmol, rendimiento del 25,06 %) en forma de un sólido de color blanco, CL-EM (*m/z*): 411,16 $[M+H]^+$, Tr = 1,82 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,31 (s, 1H), 8,47 (t a, *J* = 5,92 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,06 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,64 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 6,11 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 7,34 Hz, 1H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 3,11 - 3,31 (m, 5H), 2,96 - 3,08 (m, 1H), 2,20 - 2,42 (m, 1H), 1,97 - 2,18 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 3,29 Hz, 6H).

Ejemplo 42

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



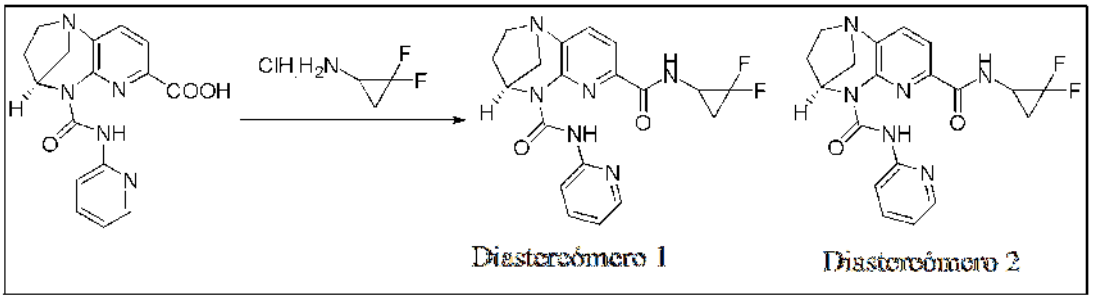
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol), HATU (701 mg, 1,844 mmol) y (*R*)-(tetrahidrofurano-2-il)metanamina (0,236 ml, 1,844 mmol) y se agitó a durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. Valor de Fr: 0,40). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con ETOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 90 % en hexano), seguido de HPLC preparativa (Columna: Durashell fenilhexil (21,1 x 150) mm, 10 µ; Fase móvil A: amonio bicarbonato 5 mmol (Ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método: T/% de B = 0/10, 10/50,12/50, 12,5/100, 12/100, 12,5/47; Flujo: 19 ml/min; Solubilidad: MeOH+Acetonitrilo+THF) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(((*R*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (125 mg, 0,298 mmol, rendimiento del 32,4 %) en forma de un sólido de color blanco, CL-EM (*m/z*): 409,12 $[M+H]^+$, Tr = 1,71 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,57 (s, 1H), 8,19 - 8,43 (m, 2H), 8,09 (dt, *J* = 8,33, 0,99 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,58 - 7,78 (m, 2H), 6,91 - 7,07 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,18 - 4,43 (m, 1H), 3,87 (ddd, *J* = 8,28, 7,07, 6,14 Hz, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 2H), 3,60 (dt, *J* = 13,54, 6,28 Hz, 1H), 3,08 - 3,32 (m, 3H), 2,94 - 3,07 (m, 1H), 2,18 - 2,47 (m, 1H), 1,83 - 2,09 (m, 4H), 1,62 - 1,79 (m, 1H).

Ejemplo 43 (Pico 1)

Ejemplo 44 (Pico 2)

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2,2-difluorociclopropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (800 mg, 2,459 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (2,147 ml, 12,30 mmol), HATU (1870 mg, 4,92 mmol) e hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (319 mg, 2,459 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 80 % en éter de petróleo) para dar el compuesto deseado en forma de mezcla diastereoméricas. Los diastereómeros se separaron por purificación de SFC quiral (Columna: Chiralpak AD-H (250 x 30) mm, % de CO_2: 55,0 %, % de codisolvente: 45,0 % (100 % de Metanol), Flujo total: 90,0 g/min, Contrapresión: 100 bar, UV: 262 nm, Tiempo de pila: 2,6 min, Carga/iny.: 14,0 mg, Solubilidad: MeOH+Acetonitrilo, Detalles del instrumento: Thar SFC - 200 NEW-2) para proporcionar dos diastereómeros individuales con estereoquímica absoluta desconocida.

Pico 1: (4*S*)-*N*7-(2,2-difluorociclopropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (150 mg, 0,373 mmol, rendimiento del 15,19 %) en forma de un sólido de color blanco. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,50). CL-EM (*m/z*): 401,04 $[M+H]^+$, Tr = 1,90 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,38 (s, 1H), 8,19 - 8,34 (m, 2H), 8,03 - 8,19 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,86 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 6,92 - 7,14 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,38 - 3,65 (m, 1H), 3,08 - 3,31 (m, 3H), 2,92 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 2,44 (m, 1H), 1,87 - 2,12 (m, 2H), 1,66 - 1,86 (m, 1H).

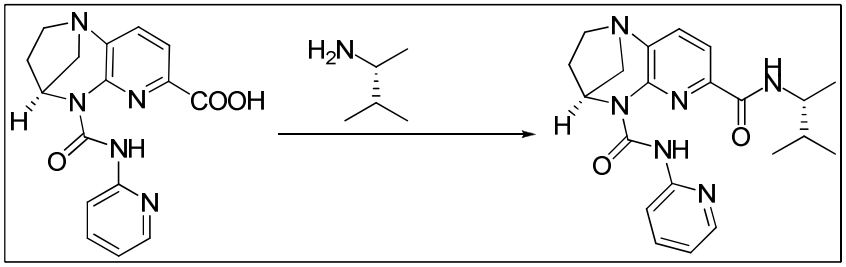
Pico 2: (4*S*)-*N*7-(2,2-difluorociclopropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-

metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (145 mg, 0,358 mmol, rendimiento del 14,57 %) en forma de un sólido de color blanco. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,50). CL-EM calculado para $C_{19}H_{18}F_2N_6O_2$ (*m/z*): 401,04 $[M+H]^+$, Tr = 1,91 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,40 (s, 1H), 8,27 (dt, *J* = 4,99, 0,90 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,90 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 6,97 - 7,24 (m, 1H), 5,63 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 3,40 - 3,68 (m, 1H), 3,08 - 3,30 (m, 3H), 2,95 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 2,43 (m, 1H), 1,87 - 2,11 (m, 2H), 1,63 - 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 45

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*R*)-3-metilbutan-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



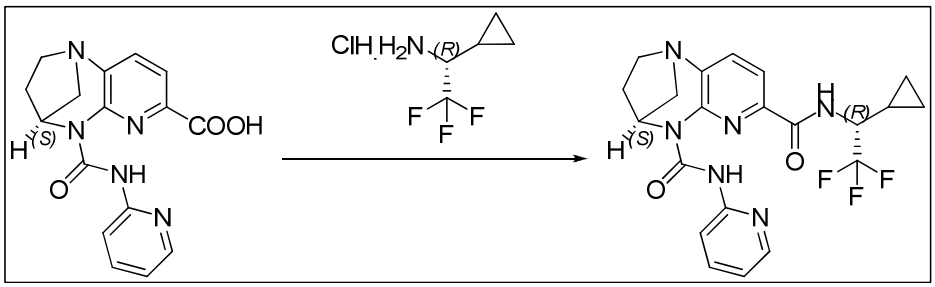
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol) seguido de (*R*)-3-metilbutan-2-amina (80 mg, 0,922 mmol) y se agitó a TA durante 8 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,4). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, acetato de etilo al 85 % en hexano), seguido de HPLC preparativa (Columna: Xterra C18 (19 x 250) mm, 10 µ; Fase móvil A: amonio bicarbonato 5 mmol (Ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método 35:65; Flujo: 18 ml/min; Solubilidad: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*7-((*R*)-3-metilbutan-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (162 mg,

0,411 mmol, rendimiento del 44,5 %) en forma de un sólido de color blanco, CL-EM (*m/z*): 395,18 $[M+H]^+$, Tr = 2,31 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,17 (s, 1H), 8,05 - 8,31 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,55 - 7,76 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 6,16 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,09 (quint. d, *J* = 9,21, 6,91, 6,91, 6,91, 6,91 Hz, 1H), 3,05 - 3,28 (m, 3H), 2,88 - 3,03 (m, 1H), 2,29 (dddd, *J* = 14,09, 9,92, 6,03, 4,17 Hz, 1H), 1,85 - 2,09 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 0,96 (dd, *J* = 15,68, 6,69 Hz, 6H).

Ejemplo 46

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

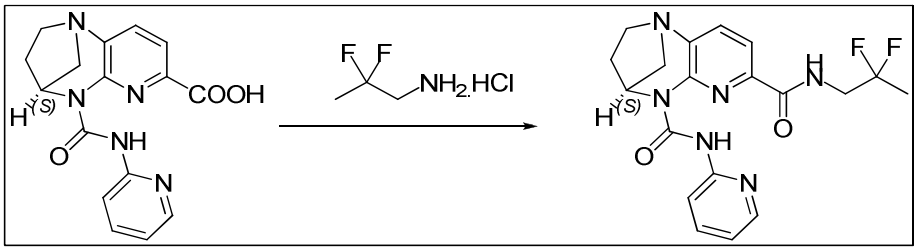


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol) e hidrocloruro de (*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (162 mg, 0,922 mmol) y se agitó durante 8 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. Valor de Fr: 0,4). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, acetato de etilo al 85 % en hexano), seguido de HPLC preparativa (Columna: Xbridge (19 x 150) mm, 10 µ; Fase móvil A: amonio bicarbonato 5 mmol (Ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método 45:55; Flujo: 18 ml/min; Solubilidad: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*7-((*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (158 mg, 0,354 mmol, rendimiento del 38,4 %) en forma de un sólido de color blanco, CL-EM (*m/z*): 447,05 $[M+H]^+$, Tr = 2,40 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,32 (s, 1H), 8,19 - 8,27 (m, 2H), 8,10 - 8,19 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,60 - 7,79 (m, 2H), 7,01 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 5,53 - 5,78 (m, 1H), 4,03 - 4,30 (m, 1H), 3,08 - 3,31 (m, 3H), 2,93 - 3,08 (m, 1H), 2,20 - 2,42 (m, 1H), 1,90 - 2,14 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 1H), 0,75 - 0,91 (m, 1H), 0,51 - 0,71 (m, 2H), 0,30 - 0,51 (m, 1H).

Ejemplo 47

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2,2-difluoropropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



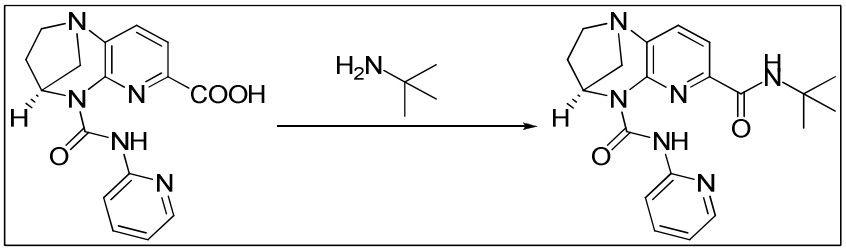
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol) e hidrocloruro de 2,2-difluoropropan-1-amina (121 mg, 0,922 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,4). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 80 % en hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(2,2-difluoropropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (140 mg, 0,347 mmol, rendimiento del 37,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 403,10 $[M+H]^+$, Tr = 1,88 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,37 (s, 1H), 8,51 (t a, *J* = 6,58 Hz, 1H), 8,23 - 8,41 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,84 (td, *J* = 7,84, 1,86 Hz, 1H), 7,67 - 7,79 (m, 2H), 7,11 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 1,10 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 3,91 (td, *J* = 14,41, 6,91 Hz, 2H), 3,04 - 3,26 (m, 3H), 2,89 - 3,03 (m, 1H), 2,15 - 2,39 (m, 1H), 1,94

(dt, *J* = 14,03, 7,02 Hz, 1H), 1,68 (t, *J* = 18,96 Hz, 3H).

Ejemplo 48

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(terc-butil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

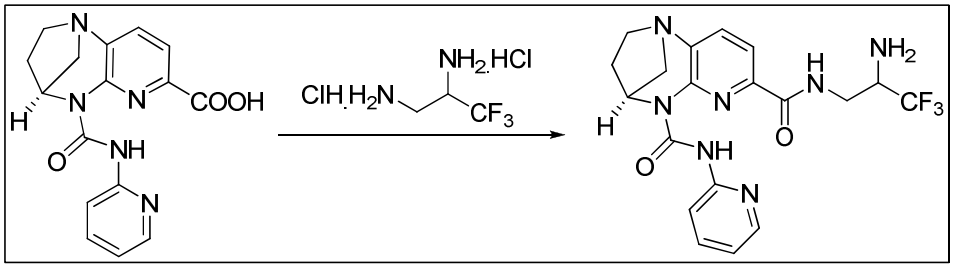


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (280 mg, 0,861 mmol) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió HATU (655 mg, 1,721 mmol), DIPEA (0,601 ml, 3,44 mmol) y 2-metilpropan-2-amina (62,9 mg, 0,861 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,35). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 80 % en hexano). para proporcionar (4*S*)-*N*7-(terc-butil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (206 mg, 0,538 mmol, rendimiento del 62,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (*m/z*): 381,10 $[M+H]^+$, Tr = 1,75 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,74 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 4,98 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,50 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 7,29, 4,88, 0,99 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 3,06 - 3,30 (m, 3H), 2,94 - 3,05 (m, 1H), 2,22 - 2,38 (m, 1H), 1,87 - 2,11 (m, 1H), 1,51 - 1,67 (m, 9H).

Ejemplo 49

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



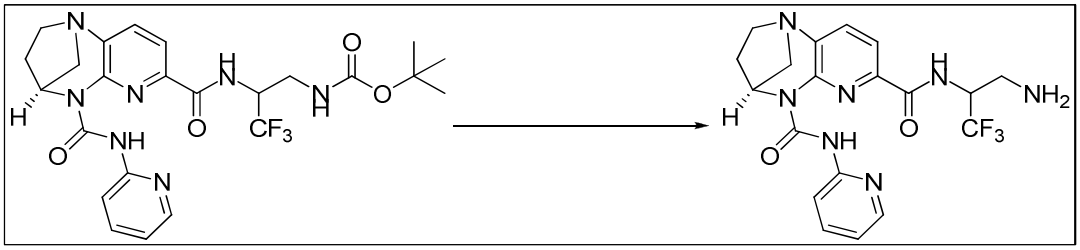
A una solución de ácido (4S)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol), HATU (1169 mg, 3,07 mmol) y dihidrocloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (309 mg, 1,537 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,40). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 5 % en DCM) para dar el compuesto deseado en forma de mezclas diastereoméricas. Los diastereómeros se separaron por purificación de HPLC quiral (Columna: Chiralpak -IC (250 x 30) mm, 5 u; Fase móvil A: n-Hexano, B: EtOH; Método isocrático: 65:35; Flujo: 41 mg/Iny.; Detalles del instrumento: Marca/Modelo: YMC prep-01) para dar para proporcionar dos diastereómeros individuales con estereoquímica absoluta desconocida**.**

Pico 2: (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (105 mg, 0,237 mmol, rendimiento del 15,42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 436,018 $[M+H]^+$, Tr = 1,51 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,46 (s, 1H), 8,19 - 8,38 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,79 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H), 6,93 - 7,14 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 3,80 - 4,00 (m, 1H), 3,49 - 3,75 (m, 2H), 3,09 - 3,31 (m, 3H), 2,98 - 3,07 (m, 1H), 2,20 - 2,43 (m, 1H), 1,97 - 2,18 (m, 1H), 1,48 - 1,66 (m, 2H).

Ejemplo 50

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



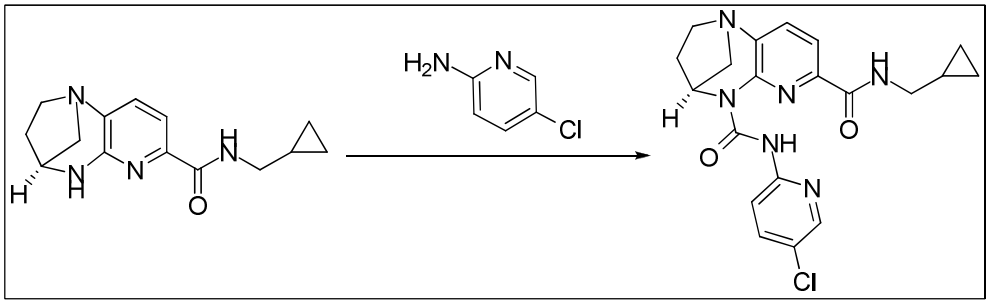
A una solución de (3,3,3-trifluoro-2-((4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (1,1 g, 2,054 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió una solución de HCl 4 M (10 ml, 40,0 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,50). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el metanol y el residuo se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y después se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, MeOH al 5 % en DCM) para dar el compuesto deseado en forma de mezclas diastereoméricas. Los diastereómeros se separaron por purificación de SFC quiral (Columna: Chiracel OD-H (250 x 21) mm, % de CO_2: 65,0 %, % de codisolvente: 35,0 % (100 % de Metanol), Flujo total: 60,0 g/min, Contrapresión: 100 bar, UV: 261 nm, Tiempo de pila: 2,0 min, Carga/iny.: 4,0 mg, Solubilidad: MeOH, Detalles del instrumento: Thar SFC - 80) para proporcionar dos diastereómeros individuales con estereoquímica absoluta desconocida.

Pico 1: Se obtuvo (4*S*)-*N*7-(3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (190 mg, 0,436 mmol, rendimiento del 21,24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 436,011 $[M+H]^+$, Tr = 1,42 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,90 (s, 1H), 8,17 - 8,39 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,84 (td, *J* = 7,84, 1,86 Hz, 1H), 7,67 - 7,79 (m, 2H), 7,12 (ddd, *J* = 7,23, 4,93, 0,99 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 4,77 (d a, *J* = 7,45 Hz, 1H), 2,96 - 3,23 (m, 6H), 2,14 - 2,34 (m, 1H), 1,85 - 2,01 (m, 1H), 1,75 - 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 51

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-cloropiridin-2-il)-*N*7-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

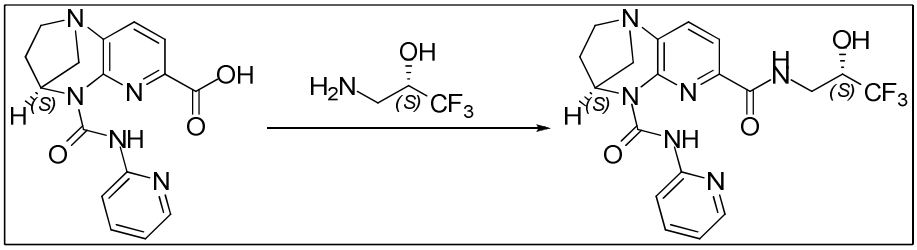


A una solución agitada de (4*S*)-N-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 2,323 mmol) en THF (30 ml) a TA se añadió DIPEA (2,028 ml, 11,61 mmol) y trifosgeno (551 mg, 1,858 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió 5-cloropiridin-2-amina (299 mg, 2,323 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h. (Sistema de TLC: metanol al 5 % en DCM, F_r: 0,2). La reacción se vertió en agua fría (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 3 % en DCM), seguido de HPLC preparativa (Columna: Xbridge (19 x 150) mm, 10 µ; Fase móvil A: amonio bicarbonato 5 mmol (Ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método: 0/10-2/25/10/55; Solubilidad: MeOH+THF) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(5-cloropiridin-2-il)-N7-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (150 mg, 0,354 mmol, rendimiento del 15,23 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 413,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,44 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,56 (s, 1H), 8,09 - 8,22 (m, 2H), 7,88 - 8,04 (m, 2H), 7,59 - 7,75 (m, 2H), 5,62 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 3,35 - 3,53 (m, 2H), 3,07 - 3,32 (m, 3H), 2,91 - 3,07 (m, 1H), 2,23 - 2,48 (m, 1H), 1,87 - 2,13 (m, 1H), 1,13 - 1,30 (m, 1H), 0,46 - 0,59 (m, 2H), 0,28 - 0,40 (m, 2H).

Ejemplo 52

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

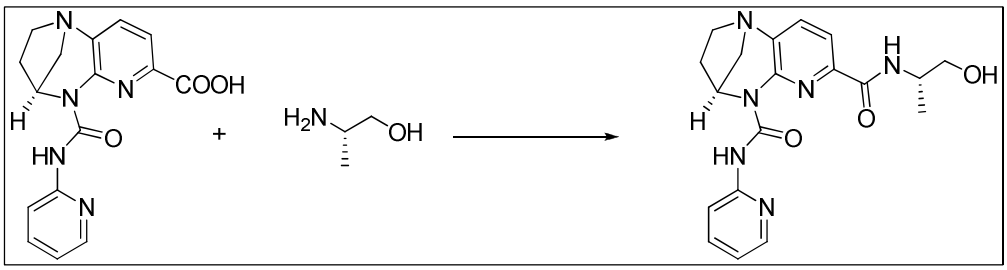


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol) y (*S*)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (119 mg, 0,922 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,3). La mezcla de reacción se vertió en agua fría (30 ml), después se agitó durante 15 min y el sólido formado se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó para dar un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 6 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (140 mg, 0,320 mmol, rendimiento del 34,7 %) en forma de un sólido de color blanco, CL-EM (*m/z*): 437,00 $[M+H]^+$, Tr = 1,82 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,34 (s, 1H), 8,41 (t a, *J* = 5,81 Hz, 1H), 8,18 - 8,34 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,86 (td, *J* = 7,89, 1,97 Hz, 1H), 7,64 - 7,79 (m, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 0,88 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,36 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 5,92, 2,85 Hz, 1H), 4,19 - 4,35 (m, 1H), 3,76 (dt, *J* = 13,65, 5,34 Hz, 1H), 3,56 (dt, *J* = 14,09, 6,88 Hz, 1H), 3,05 - 3,28 (m, 3H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 2,19 - 2,47 (m, 1H), 1,93 (dt, *J* = 13,98, 7,15 Hz, 1H).

Ejemplo 53

Síntesis de (4*S*)-N7-((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



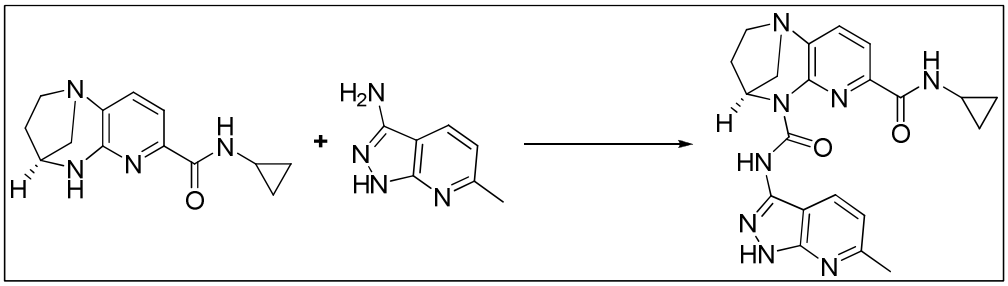
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió (*S*)-2-aminopropan-1-ol (173 mg, 2,305 mmol), HATU (877 mg, 2,305 mmol) y DIPEA (0,537 ml, 3,07 mmol), se agitó durante 16 h. (Sistema de elusión de TLC: MeOH al 10 % en DCM; F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: MeOH, eluyente B al 15 % en A). Las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM, la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar (4*S*)-N7-((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (120 mg, 0,299 mmol, rendimiento del 19,46 %) en forma de un sólido de color blanco CLEM (*m/z*): 383,09 $[M+H]^+$, T_r = 1,52 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,78 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,27 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 - 7,78 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 7,34, 5,04, 0,99 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 6,14, 3,29 Hz, 1H), 4,34 - 4,45 (m, 1H), 3,84 - 4,00 (m, 2H), 3,64 - 3,84 (m, 1H), 3,09 - 3,32 (m, 3H), 2,98 - 3,05 (m, 1H), 2,33 (dddd, *J* = 14,11, 10,00, 6,14, 3,95 Hz, 1H), 1,98 - 2,09 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H)

Ejemplo 54

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



A una solución agitada de (4*S*)-N-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 2,047 mmol) en THF (25 ml) a TA se añadió trifosgeno (364 mg, 1,228 mmol) y DIPEA (1,787 ml, 10,23 mmol) y se agitó durante 30 min, después se añadió 6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (303 mg, 2,047 mmol)

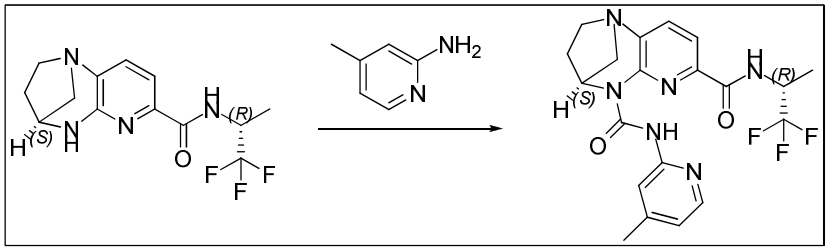
y la mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía (alúmina neutra, eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar

(4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (340 mg, 0,791 mmol, rendimiento del 38,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 419,16 $[M+H]^+$, T_r = 1,63 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,13 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,38 - 7,58 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 3,13 - 3,33 (m, 3H), 2,99 - 3,11 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,25 - 2,41 (m, 1H), 1,97 - 2,17 (m, 1H), 0,78 - 0,95 (m, 4H).

Ejemplo 55

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-metilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



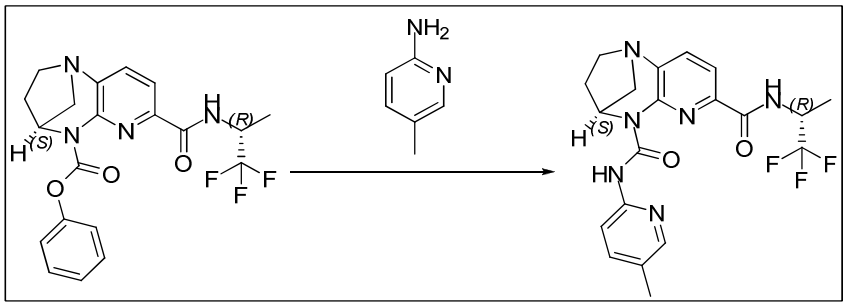
A una solución agitada de (4*S*)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (1 g, 3,33 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC se añadió trietilamina (2,79 ml, 19,98 mmol), seguido de trifosgeno (0,988 g, 3,33 mmol) y la solución de color amarillo resultante se agitó a TA durante 10 min. A la mezcla de reacción a 0 ºC se añadió 4-metilpiridin-2-amina (1,080 g, 9,99 mmol), solución en THF, y se calentó a 70 ºC durante 24 h. (Eluyente de TLC: metanol al 10 % en DCM; Fr: 0,4; UV activo). La reacción se enfrió a TA y la mezcla se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato sódico se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido en bruto de color pardo. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C

18(75 x 4,6 mm, 3,5 µ); FM A: bicarbonato de amonio 5 mM, FM B: Acetonitrilo; Método (T/% de B): 0/5, 0,8/5, 5/50,9/98,12/98,12,1/5,15/5; Flujo: 0,8 ml/min; Solubilidad: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-metilpiridin-2-il)-*N*7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (235 mg, 0,541 mmol, rendimiento del 16,24 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanquecino. CL-EM (m/z): 435,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,17 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,20 (s, 1H), 8,02 - 8,16 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 5,15, 0,77 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,98 - 5,15 (m, 1H), 3,09 - 3,31 (m, 3H), 2,93 - 3,07 (m, 1H), 2,29 - 2,40 (m, 4H), 1,91 - 2,16 (m, 1H), 1,52 - 1,66 (m, 3H).

Ejemplo 56

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-metilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



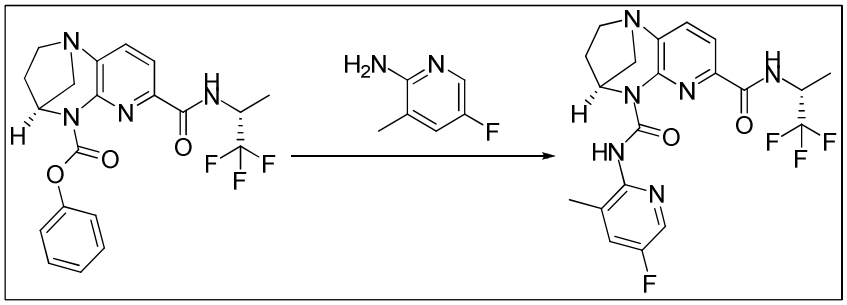
A una solución agitada de 5-metilpiridin-2-amina (309 mg, 2,85 mmol) en THF (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC se añadió LiHMDS (2,85 ml, 2,85 mmol), gota a gota, y se agitó durante 30 min. Después, se añadió 7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (600 mg, 1,427 mmol) a -78 ºC y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a TA durante 6 h. (Eluyente de TLC: metanol al 5 % en DCM; Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C-18 (75 x 4,6 mm, 3,5 µ); FM A: bicarbonato de amonio 5 mM (ac.), FM B: Acetonitrilo; Método (T/% de B): 0/5, 0,8/5, 5/50,9/98,12/98,12,1/5,15/5; Flujo: 0,8 ml/min; Solubilidad: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(5-metilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-

1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (228 mg, 0,523 mmol, rendimiento del 36,6 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CL-EM (m/z): 435,14 $[M+H]^+$, Tr = 2,31 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,13 (s, 1H), 7,91 - 8,11 (m, 4H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,33, 2,19 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,98 - 5,14 (m, 1H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 3,08 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 3,06 (m, 1H), 2,24 - 2,39 (m, 4H), 1,98 - 2,21 (m, 1H), 1,52 - 1,66 (m, 3H) .

Ejemplo 57

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

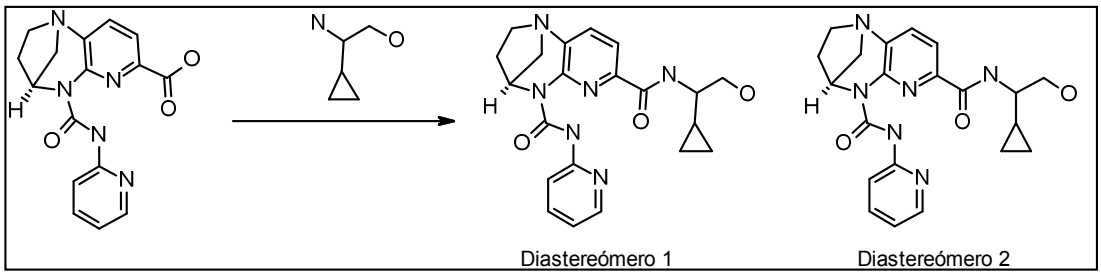


A una solución agitada de 5-fluoro-3-metilpiridin-2-amina (396 mg, 3,14 mmol) en THF (50 ml) a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno se añadió LiHMDS (3,57 ml, 3,57 mmol), gota a gota, y se agitó durante 30 min. Después, se añadió 7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (600 mg, 1,427 mmol) a -78 ºC y la mezcla de reacción resultante se calentó lentamente a TA y se agitó durante 6 h. (Eluyente de TLC: metanol al 5 % en DCM; Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se sometió a HPLC preparativa (Columna: XBridge C-18 (250 x4,6 mm, 5 µ); Fase móvil A: bicarbonato de amonio 5 mM, Fase móvil B: Acetonitrilo; Método (T/% de B): 0/10,1/10,10/60,15/60,18/98,20/98,20,1/10,25/10; Flujo: 1,0 ml/min, Solubilidad: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (85 mg, 0,187 mmol, rendimiento del 13,09 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (m/z): 453,15 $[M+H]^+$, Tr = 2,01 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,20 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,56 - 7,74 (m, 2H), 7,28 - 7,41 (m, 1H), 5,50 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,87 - 5,04 (m, 1H), 3,11 - 3,34 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 12,06, 3,29 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (cd, *J* = 9,87, 4,38 Hz, 1H), 1,95 - 2,18 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 58

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(1-ciclopropil-2-hidroxietil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una suspensión agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (800 mg, 2,459 mmol) en DMF (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió DIPEA (1,288 ml, 7,38 mmol), HATU (1870 mg, 4,92 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió 2-amino-2-ciclopropiletanol (298 mg, 2,95 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó durante 16 h. (Eluyente de TLC: metanol al 5 % en DCM; Fr: 0,4; UV activo). La reacción se interrumpió con agua fría (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 5 % en DCM) para proporcionar 800 mg del compuesto deseado (HPLC- 94 %) en forma de un líquido altamente viscoso. Además, la mezcla diastereomérica se separó por SFC quiral preparativa (Thar SFC-200 NEW-2; Chiralcel OX-H (250 x 30) mm, 5 u; % de CO_2 - 50,0 %; % de codisolvente-50,0 % (Metanol); Flujo total - 100,0 g/min; Contrapresión - 100,0 bar; UV - 261 nm; Tiempo de pila - 9,0 min; Carga/iny.: 45,0 mg; Solubilidad: metanol) para dar dos diastereómeros individuales desconocidos.

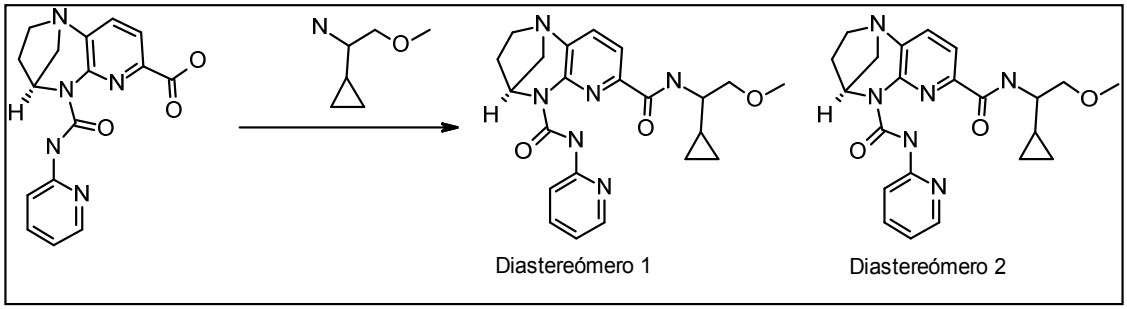
Pico 1: La fracción recogida de la SFC se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*7-(1-ciclopropil-2-hidroxietil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (115 mg, 0,280 mmol, rendimiento del 11,39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 409,18 $[M+H]^+$, Tr = 1,71 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,83 (s, 1H), 8,18 - 8,31 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,62 - 7,80 (m, 3H), 6,96 - 7,15 (m, 1H), 5,73 (dd, *J* = 6,14, 3,29 Hz, 1H), 3,80 - 4,05 (m, 3H), 3,54 - 3,74 (m, 1H), 3,08 - 3,31 (m, 3H), 2,92 - 3,07 (m, 1H), 2,33 (dddd, *J* = 14,11, 9,95, 6,08, 3,84 Hz, 1H), 1,95 - 2,17 (m, 1H), 1,12 - 1,32 (m, 1H), 0,57 - 0,65 (m, 1H), 0,35 - 0,54 (m, 3H) .

Ejemplo 59 (Pico 1)

Ejemplo 60 (Pico 2)

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(1-ciclopropil-2-metoxietil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una suspensión de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (800 mg, 2,459 mmol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (1,288 ml, 7,38 mmol) y HATU (1870 mg, 4,92 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió 1-ciclopropil-2-metoxietanamina (340 mg, 2,95 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: metanol al 5 % en DCM, Fr: 0,5; UV activo). La reacción se interrumpió con agua fría y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 5 % en DCM) para proporcionar 760 mg del compuesto deseado (HPLC-96 %) en forma de un líquido viscoso. Además, la mezcla diastereomérica se separó por SFC quiral preparativa (Thar SFC-200 NEW-2; Chiralcel OD-H (250 x 21) mm, 5 u; % de CO_2 - 60,0 %; % de codisolvente-40,0 % (Metanol); Flujo total - 600,0 g/min; Contrapresión - 100,0 bar; UV - 261 nm; Tiempo de pila: 0 min; Carga/iny.: 14,0 mg; Solubilidad: metanol) para dar dos diastereómeros individuales desconocidos.

Pico 1: La fracción recogida de la SFC se concentró, se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*7-(1-ciclopropil-2-metoxietil)-*N*5-(piridin-2-il)-

3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (105 mg, 0,247 mmol, rendimiento del 10,05 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: 423,15 $[M+H]^+$, Tr = 2,01 min.

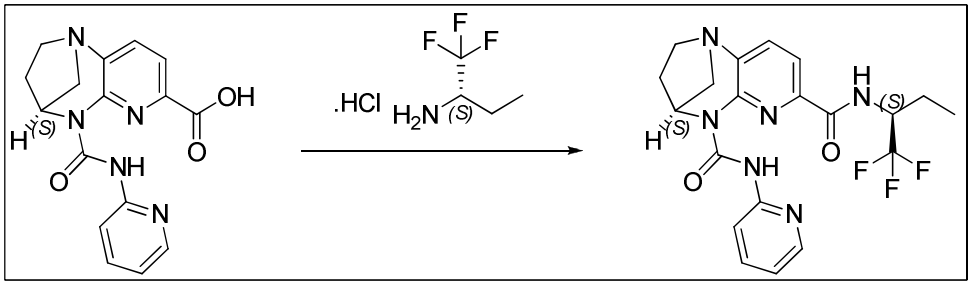
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,19 (s, 1H), 8,29 (d a, *J* = 4,17 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,80 - 7,96 (m, 2H), 7,66 - 7,80 (m, 2H), 7,10 - 7,23 (m, 1H), 5,47 (dd a, *J* = 5,59, 2,74 Hz, 1H), 3,53 - 3,80 (m, 3H), 3,04 - 3,23 (m, 6H), 2,97 (dd, *J* = 11,84, 3,07 Hz, 1H), 2,11 - 2,30 (m, 1H), 1,96 (dt, *J* = 13,92, 7,07 Hz, 1H), 1,10 (dtd, *J* = 12,96, 7,99, 7,99, 5,04 Hz, 1H), 0,45 - 0,61 (m, 1H), 0,21 - 0,44 (m, 3H).

Pico 2: La fracción recogida de la SFC se concentró para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*7-(1-ciclopropil-2-metoxietil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (132 mg, 0,311 mmol, rendimiento del 12,63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM calculada para $C_{22}H_{26}N_6O_3$ (*m/z*): 423,15 $[M+H]^+$, Tr = 1,99 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,16 (s, 1H), 8,30 (dt, *J* = 4,93, 0,93 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,80 - 7,95 (m, 2H), 7,65 - 7,80 (m, 2H), 7,15 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 0,88 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,55 - 3,78 (m, 3H), 3,06 - 3,28 (m, 6H), 2,92 - 3,02 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,70, 9,87, 6,03, 3,95 Hz, 1H), 1,95 (dt, *J* = 13,76, 7,04 Hz, 1H), 0,98 - 1,20 (m, 1H), 0,47 - 0,60 (m, 1H), 0,26 - 0,44 (m, 3H).

Ejemplo 61

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



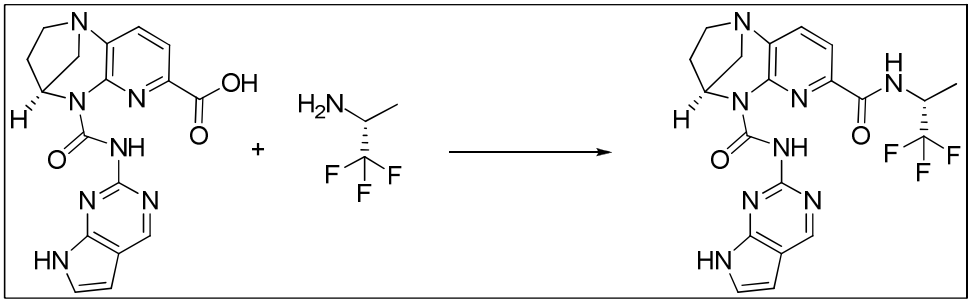
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (7 g, 21,52 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) (60 ml) se añadieron HATU (16,36 g, 43,0 mmol) y DIPEA (18,79 ml, 108 mmol) a TA. Después, se añadió hidrocloruro de (*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (4,22 g, 25,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 16 h. (Eluyente

de TLC: MeOH al 5 % en EtOAc, Fr: 0,6). La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: metanol al 2 % en acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*-5-(piridin-2-il)-*N*-7-((*S*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (5 g, 11,44 mmol, rendimiento del 53,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 435,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,39 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,25 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 3,95 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,89 - 4,75 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 62

Síntesis de (4*S*)-N5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



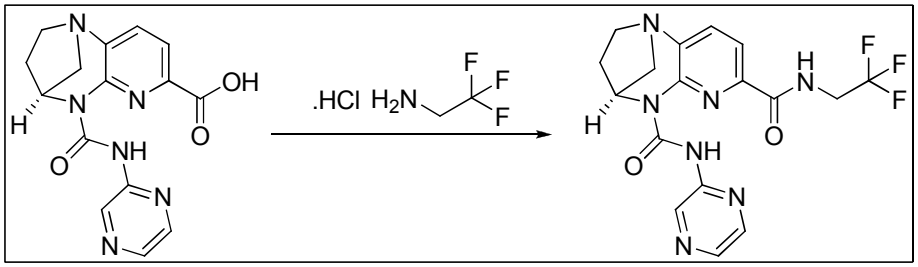
A una solución agitada de ácido (4S)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,095 mmol) en DMF, en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (186 mg, 1,642 mmol) (20 ml), DIPEA (0,765 ml, 4,38 mmol) y HATU (624 mg, 1,642 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 % en Hexano, Fr: 0,3). La mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo (40 ml) y EtOAc (100 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un compuesto en bruto. El

producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, eluyente de MeOH al 4 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-N5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (245 mg, 0,527 mmol, rendimiento del 48,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 461,13 $[M+H]^+$, T_r = 1,59 min

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,62 (s, 1H), 11,32 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,21 (d a, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 3,51, 2,41 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 3,73, 1,75 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 5,00 - 5,23 (m, 1H), 3,10 - 3,40 (m, 3H), 3,00 - 3,10 (m, 1H), 2,32 - 2,48 (m, 1H), 2,09 - 2,22 (m, 1H), 1,57 - 1,65 (m, 3H).

Ejemplo 63

Síntesis de (4*S*)-N5-(pirazin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



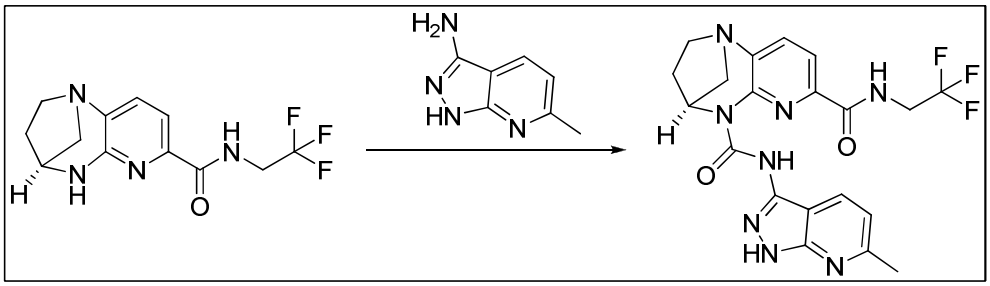
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (25 g, 77 mmol) en DMF (300 ml) se añadieron HATU (43,7 g, 115 mmol), DIPEA (26,8 ml, 153 mmol) e hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (15,57 g, 115 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro: F*r*: 0,3). La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: MeOH al 2 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-N-5-(pirazin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (22 g, 53,9 mmol, rendimiento del 70,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 408,1 $[M+H]^+$, Tr = 1,86 min.

Tratamiento de eliminador de Pd: El producto obtenido (22,5 g) se trató con un eliminador de Pd (13 g, resina Silicicle) en etanol (1,5 l) a 70 ºC durante 4 h, después se filtró en caliente (aproximadamente 50 ºC) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto requerido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,63 (s, 1H), 9,49 (d, *J* = 1,32 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 1H), 8,14 - 8,03 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 3,37 - 2,93 (m, 4H), 2,46 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 64

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de (4*S*)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (22 g, 77 mmol en tetrahidrofurano (THF, 200 ml)) se añadieron trifosgeno (13,68 g, 46,1 mmol) y DIPEA (67,1 ml, 384 mmol) a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió 6-metil-1*H*-pirazolo [3, 4-*b*] piridin-3-amina (17,08 g, 115 mmol), se agitó a 80 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r 0,4). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: EtOAc al 80 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (25 g, 54,2 mmol, rendimiento del 70,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 461,17 $[M+H]^+$, TR = 1,75.

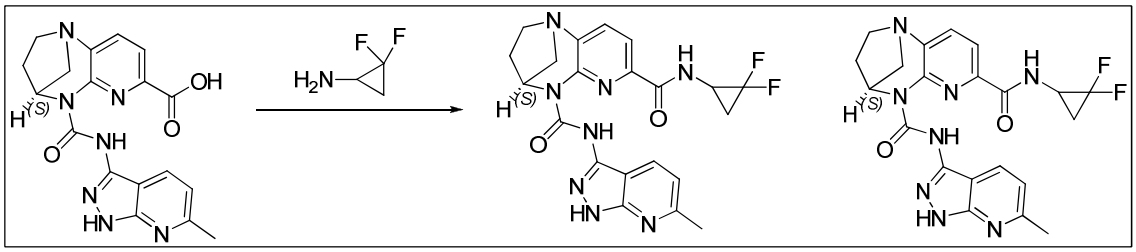
Tratamiento de eliminador de Pd: El producto obtenido se trató con un eliminador de Pd

(13 g, resina Silicicle) en etanol (1,5 l) a 70 ºC durante 4 h, después se filtró en caliente (aproximadamente 50 ºC) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto requerido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,25 (s, 1H), 10,71 (s a, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,33 - 4,14 (m, 2H), 3,32 - 3,14 (m, 3H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,11 (dt, *J* = 14,20, 6,82 Hz, 1H).

Ejemplo 65

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,318 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron HATU (601 mg, 1,582 mmol), DIPEA (0,460 ml, 2,64 mmol) e hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (188 mg, 1,450 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r 0,4). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida para un compuesto en bruto (N36233-72-A1). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200 usando una mezcla de gradiente de Metanol al 2 % en DCM como eluyente) para proporcionar una mezcla diastereomérica de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

Esta mezcla se purificó de nuevo por SFC (Condiciones: Chiralcel OD-H (250 x 30) mm, 5 µ, % de CO_2: 50,0 %, % de codisolvente: 50,0 % (METANOL al 100 %), flujo total: 90,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 210 nm, Tiempo de pila: 6,0 min, Carga/iny.:

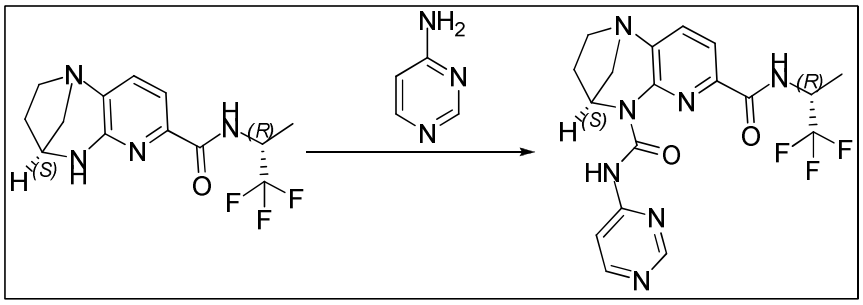
10,0 mg, *Solubilidad: Metanol+ACN*, N.º. total de inyecciones: 80), picos separados como pico-I (Eluyente más rápido) (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (200 mg, 0,438 mmol, rendimiento del 33,2 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 455,12 $[M+H]^+$, Tr: 1,7 min.

Pico I (Eluyente más rápido):

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,14 (s, 1H), 10,28 (s a, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 3,68 - 3,52 (m, 1H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 1,90 (dtd, *J* = 13,02, 9,50, 9,50, 6,36 Hz, 1H), 1,78 (ddt, *J* = 14,20, 8,71, 5,43, 5,43 Hz, 1H).

Ejemplo 66

Síntesis de (4*S*)-N5-(pirimidin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



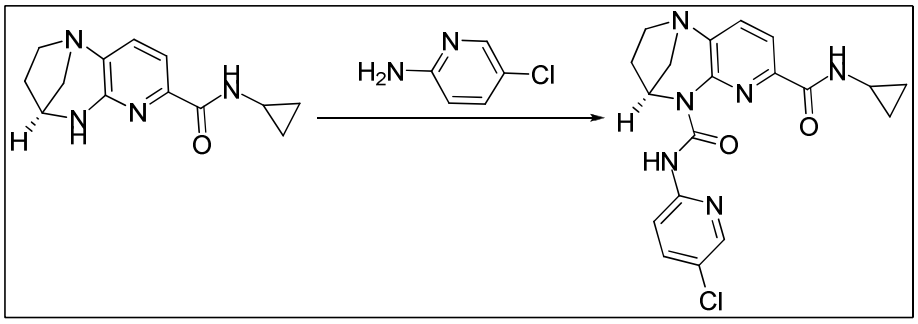
A una solución agitada de (4*S*)-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (700 mg, 2,331 mmol) en THF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió trifosgeno (692 mg, 2,331 mmol), TEA (1,625 ml, 11,66 mmol) y se agitó durante 45 min. Después, se añadió pirimidin-4-amina (333 mg, 3,50 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 65 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, eluyente EtOAc al 85 % en Hexanos) para obtener el producto deseado, (4*S*)-N5-(pirimidin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-

3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (160 mg, 0,380 mmol, rendimiento del 16,28 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (*m/z*): 422,03 $[M+H]^+$, Tr = 1,89 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,50 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 5,70, 1,32 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,79 (d a, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,96 - 5,15 (m, 1H), 3,18 - 3,32 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 12,06 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 12,28, 3,07 Hz, 1H), 2,20 - 2,43 (m, 1H), 1,85 - 2,13 (m, 1H), 1,54 - 1,63 (m, 3H)

Ejemplo 67

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-cloropiridin-2-il)-N7-ciclopropil-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



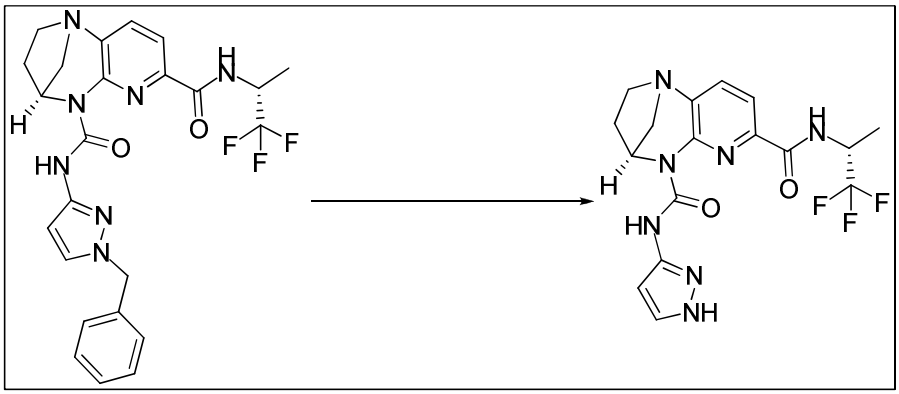
A una solución agitada de (4*S*)-N-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 2,456 mmol) en THF (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió trifosgeno (729 mg, 2,456 mmol), TEA (1,027 ml, 7,37 mmol) y se agitó durante 45 min. Después, se añadió una solución de 5-cloropiridin-2-amina (379 mg, 2,95 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 65 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, eluyente MeOH al 2,2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar (4*S*)-N5-(5-cloropiridin-2-il)-N7-ciclopropil-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (310 mg, 0,777 mmol, rendimiento del 31,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (*m/z*): 399,06

$[M+H]^+$, Tr = 2,25 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,29 - 13,51 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,60 - 7,83 (m, 3H), 5,62 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 2,98 - 3,13 (m, 3H), 2,19 - 2,39 (m, 1H), 1,92 - 2,17 (m, 1H), 0,72 - 1,01 (m, 4H)

Ejemplo 68

Síntesis de (4*S*)-N5-(1*H*-pirazol-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



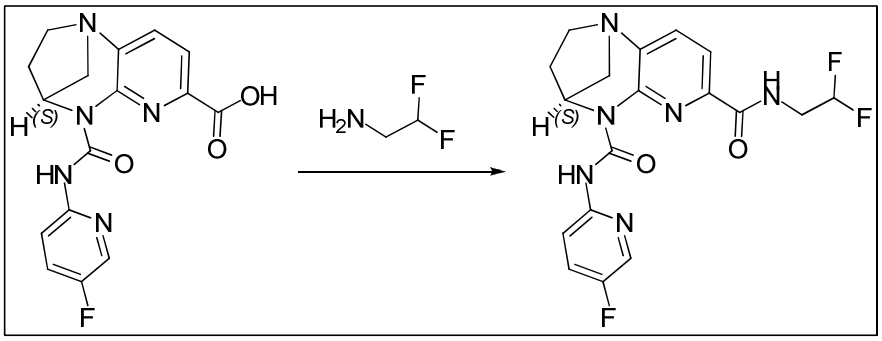
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,501 mmol) en etanol (5 ml), se añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (176 mg, 0,250 mmol) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, eluyente MeOH al 4 % en DCM) seguido de HPLC preparativa **(**Columna: XBridge C 18 (250 x 4,6 mm, 5 µ; Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 5 mM, B: MeOH:CAN; Gradiente: Tiempo/% de B: 0/10,1/10,10/60,15/60,18/98,20/98,20,1/10,25/10; Temp.: Ambiente; Caudal: 1,0 ml/min**;** Diluyente: acetonitrilo) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-N5-(1H-pirazol-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (27 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 13,07 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 410,12 $[M+H]^+$, Tr = 1,67 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,62 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 7,88 (m, *J* = 7,89 Hz,

1H), 7,66 (m, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,36 - 7,53 (m, 2H), 6,65 (s a, 1H), 5,57 - 5,83 (m, 1H), 4,97 (dc, *J* = 16,74, 7,21 Hz, 1H), 3,06 - 3,31 (m, 3H), 2,82 - 3,06 (m, 1H), 2,20 - 2,45 (m, 1H), 1,97 - 2,14 (m, 1H), 1,57 (d a, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 69

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluoroetil)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

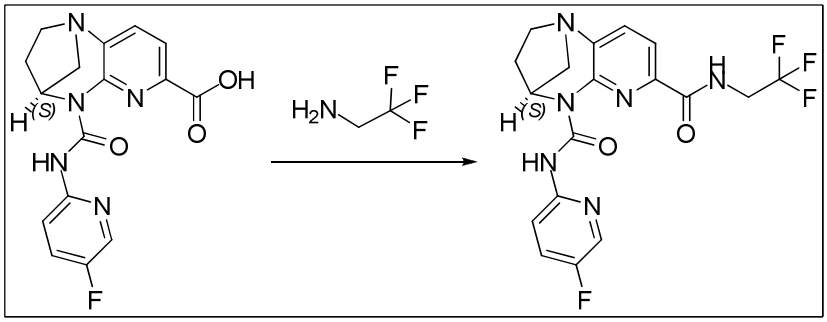


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,456 mmol) en DMF (8 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HATU (1108 mg, 2,91 mmol), TEA (0,609 ml, 4,37 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió 2,2-difluoroetanamina (177 mg, 2,185 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml), se secó y se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para proporcionar la (4*S*)-N7-(2,2-difluoroetil)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida deseada (280 mg, 0,687 mmol, rendimiento del 47,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 407,06 $[M+H]^+$, Tr = 2,06 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,48 - 13,72 (m, 1H), 8,18 - 8,44 (m, 1H), 8,07 - 8,18 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,36 - 7,58 (m, 1H), 6,14-5,60 (m, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,83 - 4,01 (m, 2H), 3,08 - 3,32 (m, 3H), 2,99 - 3,07 (m, 1H), 2,20 - 2,45 (m, 1H), 1,95 - 2,14 (m, 1H).

Ejemplo 70

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

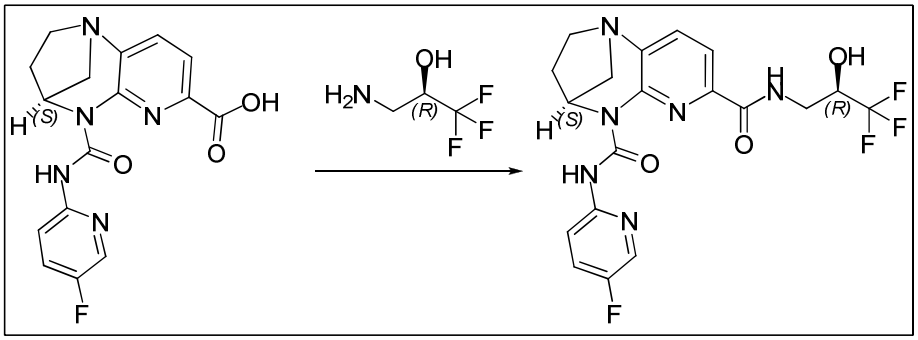


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,165 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HATU (886 mg, 2,330 mmol), TEA (0,487 ml, 3,50 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (115 mg, 1,165 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml), se secó y se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para proporcionar la (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida deseada (190 mg, 0,448 mmol, rendimiento del 38,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 425,09 $[M+H]^+$, Tr = 2,25 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,57 (s, 1H), 8,32 (t a, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,36 - 7,58 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,13 - 4,29 (m, 2H), 3,08 - 3,32 (m, 3H), 2,97 - 3,08 (m, 1H), 2,21 - 2,46 (m, 1H), 1,97 - 2,14 (m, 1H).

Ejemplo 71

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



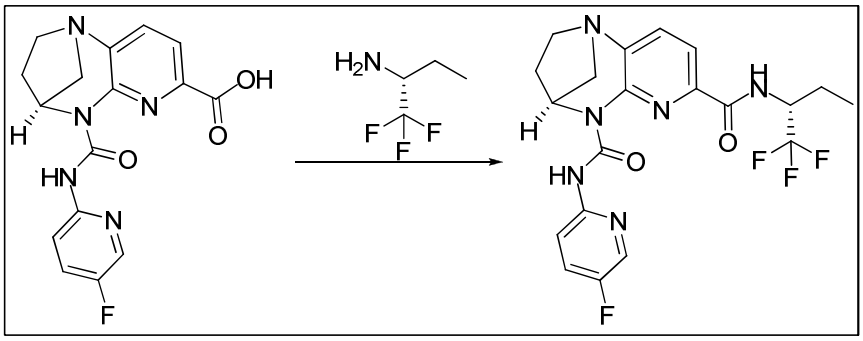
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-

1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,165 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HATU (886 mg, 2,330 mmol), TEA (0,487 ml, 3,50 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió (*R*)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (150 mg, 1,165 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml), se secó y se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para proporcionar la (4S)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida deseada (255 mg, 0,559 mmol, rendimiento del 48,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 455,23 $[M+H]^+$, Tr = 2,05 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,10 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 9,21, 4,17 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 9,21, 7,45, 3,07 Hz, 1H), 5,48 - 5,69 (m, 2H), 4,17 - 4,34 (m, 1H), 4,06 (ddd, *J* = 14,09, 6,96, 2,85 Hz, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 13,98, 8,60, 5,04 Hz, 1H), 3,18 - 3,34 (m, 2H), 3,13 (d a, *J* = 12,28 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 12,28, 3,07 Hz, 1H), 2,23 - 2,42 (m, 1H), 1,98 - 2,20 (m, 1H).

Ejemplo 72

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



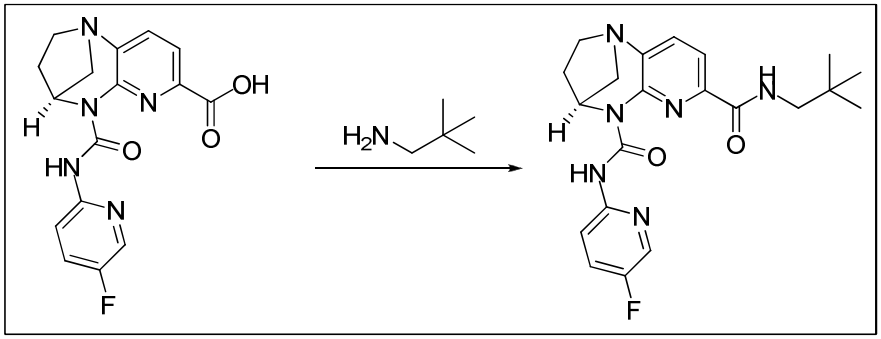
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,165 mmol) en DMF (8 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió HATU (886 mg, 2,330 mmol), TEA (0,487 ml, 3,50 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (148 mg, 1,165 mmol) y mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se

inactivó con agua (20 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml), se secó y se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para proporcionar la (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida deseada (240 mg, 0,516 mmol, rendimiento del 44,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino; CL-EM (*m/z*): 453,17 $[M+H]^+$, Tr = 2,52 min.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,25 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 9,10, 4,06 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,65 - 7,79 (m, 2H), 7,36 - 7,53 (m, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,77 - 4,91 (m, 1H), 3,09 - 3,32 (m, 3H), 2,99 - 3,07 (m, 1H), 2,23 - 2,47 (m, 1H), 2,01 - 2,18 (m, 2H), 1,92 (ddc, *J* = 14,18, 10,98, 7,33, 7,33, 7,33 Hz, 1H), 1,05 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H).

Ejemplo 73

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-neopentil-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,165 mmol) en DMF (8 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HATU (886 mg, 2,330 mmol), DIPEA (0,610 ml, 3,50 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió 2,2-dimetilpropan-1-amina (122 mg, 1,398 mmol) y mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna: XBridge C 18 (250 x 4,6 mm, 5µ); Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 5 mM

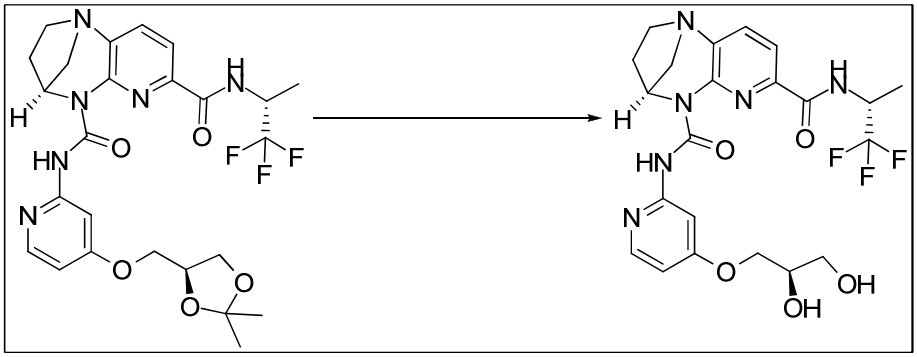
B: ACN; Gradiente: Tiempo/% de B: 0/10,1/10,10/60,15/60,18/98,20/98,20,1/10,25/10; Temp. de la Columna: ambiente, Caudal: 1,0 ml/min; diluyente: ACN**)** para obtener el producto deseado, (4S)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-neopentil-3,4-dihidro-1,4-

metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (130 mg, 0,315 mmol, rendimiento del 27,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 413,19 $[M+H]^+$, Tr = 2,49 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,34 (s, 1H), 8,06 - 8,21 (m, 2H), 7,79 - 7,99 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,36 - 7,57 (m, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,39 (cd, *J* = 13,52, 6,80 Hz, 2H), 3,11 - 3,30 (m, 3H), 2,96 - 3,07 (m, 1H), 2,33 (dddd, *J* = 14,11, 9,78, 5,81, 4,28 Hz, 1H), 1,99 - 2,12 (m, 1H), 0,91 - 1,01 (m, 9H).

Ejemplo 74

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



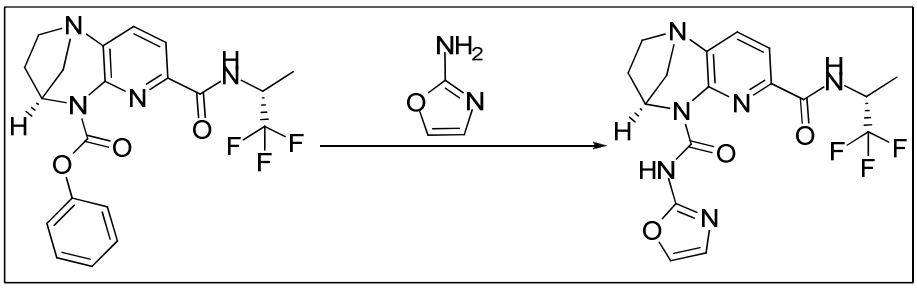
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (10 g, 18,16 mmol) en metanol (50 ml) se añadió HCl 2 M (9,08 ml, 18,16 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se concentró para retirar metanol y el residuo se basificó usando $NaHCO_3$ saturado (30 ml). El sólido resultante se filtró, se secó y se trituró con éter de petróleo (100 ml) para obtener el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (9 g, 17,39 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (*m/z*): 510,09 $[M]^+$, Tr = 1,83 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,01 - 13,10 (m, 1H), 8,17 (d a, *J* = 9,21 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,72 - 7,89 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,86 - 5,09 (m, 2H), 4,73 (s a, 1H),

4,12 (dd, *J* = 9,87, 3,95 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,87, 6,36 Hz, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,04 - 3,28 (m, 3H), 2,93 - 3,03 (m, 1H), 2,13 - 2,38 (m, 1H), 1,96 (dt, *J* = 13,87, 7,21 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 75

Síntesis de (4*S*)-N5-(oxazol-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



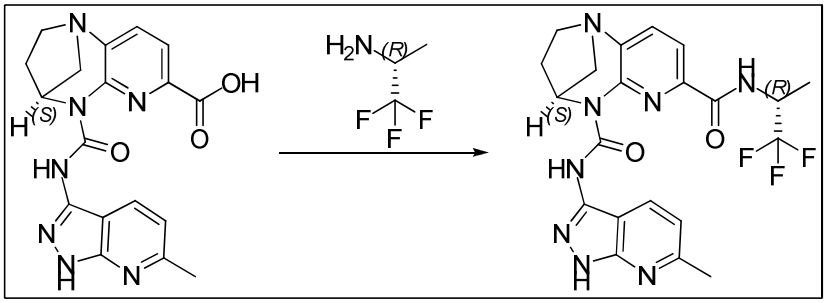
A una solución agitada de oxazol-2-amina (150 mg, 1,784 mmol) en THF (15 ml) a -78 ºC en una atmósfera de argón, se añadió LiHMDS (2,379 ml, 2,379 mmol, solución 1 M en THF), gota a gota, y se agitó a -78 ºC durante 30 min. Después, se añadió una solución de 7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (500 mg, 1,189 mmol) en THF (5 ml). (eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM; F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, eluyente MeOH al 2,8 % en DCM), seguido de HPLC preparativa (Columna: Kromasil fenilo (150 x 25) mm, 10 u; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método (A:B) 60:40; Flujo: 20 ml/min; Solubilidad: acetonitrilo+MeOH) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(oxazol-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (150 mg, 0,364 mmol, rendimiento del 30,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 411,09 $[M+H]^+$, Tr = 1,69 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,47 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,89 - 5,02 (m, 1H), 3,15 - 3,31 (m, 2H), 2,97 - 3,14 (m, 2H), 2,34 (ddt, *J* = 14,44,

8,96, 5,51, 5,51 Hz, 1H), 1,96 - 2,18 (m, 1H), 1,48 - 1,62 (m, 3H).

Ejemplo 76

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



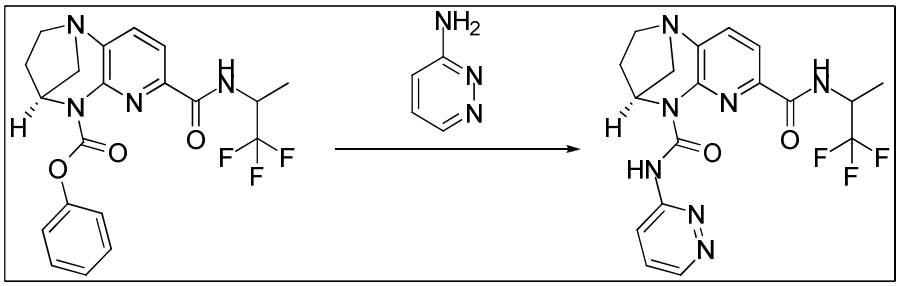
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (750 mg, 1,977 mmol) en DMF (25 ml) a 0 ºC se añadió HATU (2255 mg, 5,93 mmol), DIPEA (1,036 ml, 5,93 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (224 mg, 1,977 mmol) y mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,3). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluyendo con 2,8 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (85 mg, 0,179 mmol, rendimiento del 9,05 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z): 475,1 $[M+H]^+$, Tr = 1,87 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,97 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 8,58 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 5,49 (dd a, *J* = 5,59, 2,74 Hz, 1H), 4,85 (dc, *J* = 15,37, 7,81 Hz, 1H), 3,05 - 3,27 (m, 3H), 2,83 - 3,04 (m, 1H), 2,54 - 2,60 (m, 3H), 2,19 - 2,46 (m, 1H), 1,96 (dt, *J* = 13,81, 6,91 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 77

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-

1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

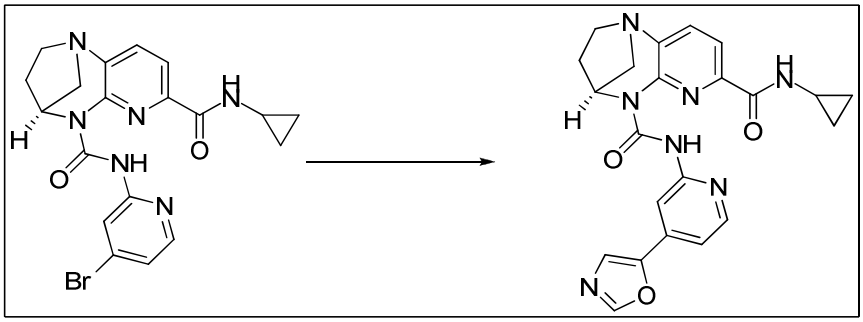


A una solución agitada de piridazin-3-amina (1,357 g, 14,27 mmol) en THF (30 ml) a -78 ºC, en una atmósfera de argón, se añadió LiHMDS (23,79 ml, 23,79 mmol, solución 1 M en THF), gota a gota, y se agitó durante 30 min. Después, se añadió 7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (4 g, 9,52 mmol) a -78 ºC y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se calentó lentamente a TA y se agitó durante 6 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,3). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se trituró en etanol (2 x 30 ml), se filtró y se secó para proporcionar (4*S*)-N5-(piridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (10,6 g, 24,99 mmol), compuesto en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z): 422,09 $[M+H]^+$, Tr = 1,91 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,99 (s, 1H), 8,93 (dd, *J* = 4,82, 1,53 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,99, 1,53 Hz, 1H), 8,10 (d a, *J* = 9,21 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,99, 4,60 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,92 - 5,09 (m, 1H), 3,10 - 3,32 (m, 3H), 2,95 - 3,09 (m, 1H), 2,35 (dddd, *J* = 14,20, 9,81, 5,81, 4,17 Hz, 1H), 2,00 - 2,18 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 78

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

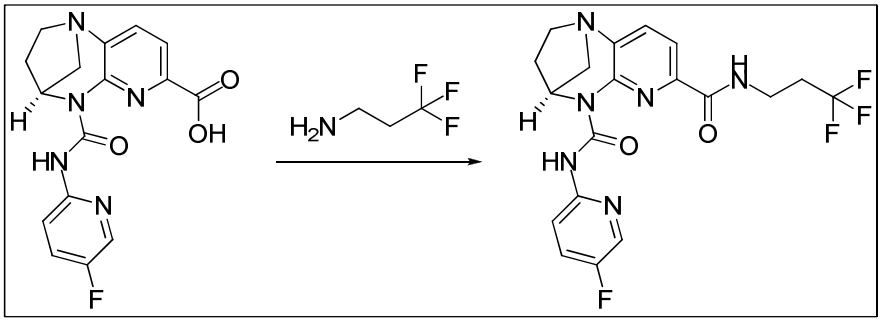


A una mezcla de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-ciclopropil-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 1,128 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)oxazol (334 mg, 1,692 mmol) en 1,4-Dioxano (20 ml), agua (2 ml) se añadió acetato potásico (332 mg, 3,38 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (124 mg, 0,169 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó durante 20 min, seguido de agitación a 100 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, eluido con 2,5 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (221 mg, 0,495 mmol, rendimiento del 43,9 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (m/z): 432,1 $[M+H]^+$, Tr = 1,84 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,89 Hz, 2H), 7,62 - 7,73 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 5,35 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 3,00 - 3,16 (m, 3H), 2,25 - 2,4 (m, 1H), 1,93 - 2,12 (m, 1H), 0,79 - 1,01 (m, 4H).

Ejemplo 79

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-(3,3,3-trifluoropropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

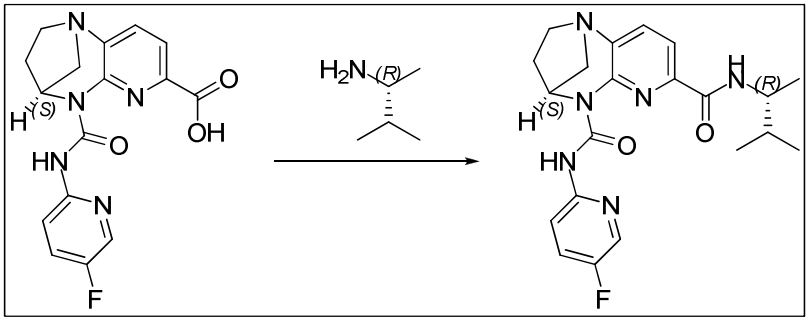


A una suspensión de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,165 mmol) en DMF (8 ml) a 0 ºC se añadió HATU (886 mg, 2,330 mmol) seguido de DIPEA (0,610 ml, 3,50 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (198 mg, 1,748 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,5). La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) para dar un precipitado de color blanco. El precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-(3,3,3-trifluoropropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (260 mg, 0,591 mmol, rendimiento del 50,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 439,1 $[M+H]^+$, Tr = 2,25 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,53 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 9,10, 4,06 Hz, 2H), 8,08 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,81 (c, *J* = 6,65 Hz, 2H), 3,17 - 3,33 (m, 2H), 3,08 - 3,16 (m, 1H), 2,98 - 3,06 (m, 1H), 2,49 - 2,66 (m, 2H), 2,26 - 2,40 (m, 1H), 1,99 - 2,14 (m, 1H).

Ejemplo 80

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-3-metilbutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

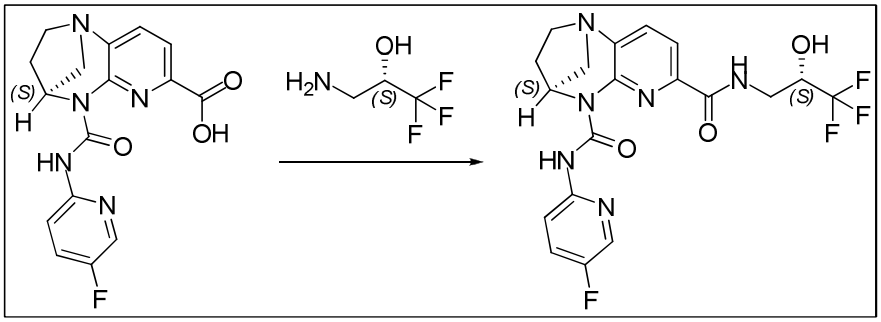


A una suspensión de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,456 mmol) en DMF (8 ml) a 0 ºC, se añadió HATU (1108 mg, 2,91 mmol), seguido de DIPEA (0,763 ml, 4,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Después, se añadió (*R*)-3-metilbutan-2-amina (190 mg, 2,185 mmol), la mezcla se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluida con 2 % de MeOH en CH_2Cl_2), seguido de HPLC prep. (Columna: XTERRA rp 18 (250 x 19) mm, 10 u; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM, Fase móvil B: Acetonitrilo; Método: T/% de B: 0/35,15/35,15,5/100,20/100,20,1/35; Flujo: 16 ml/min; Solubilidad: ACN+THF+agua) para proporcionar (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-3-metilbutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (101 mg, 0,245 mmol, rendimiento del 16,80 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z): 413,18 $[M+H]^+$, Tr = 2,44 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,20 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 9,21, 4,17 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,41 - 7,57 (m, 2H), 5,67 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,07 - 4,19 (m, 1H), 3,15 - 3,32 (m, 2H), 3,08 - 3,14 (m, 1H), 2,97 - 3,04 (m, 1H), 2,26 - 2,39 (m, 1H), 2,06 (dt, *J* = 14,14, 6,96 Hz, 1H), 1,86 - 1,98 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 0,99 (dd, *J* = 14,91, 6,80 Hz, 6H).

Ejemplo 81

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



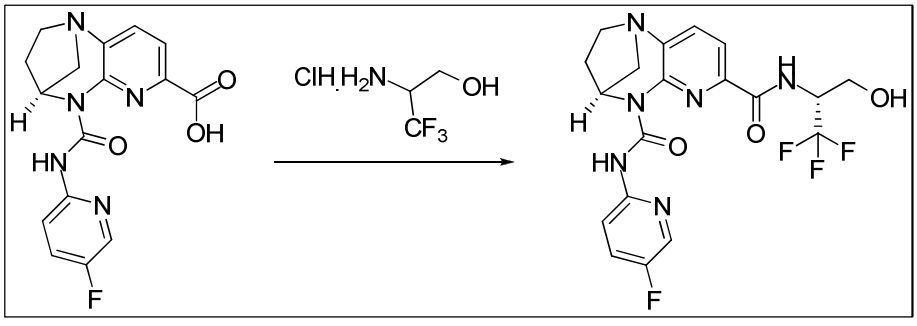
A una suspensión de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,456 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC se añadió HATU (1108 mg, 2,91 mmol), seguido de DIPEA (0,763 ml, 4,37 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió (*S*)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (282 mg, 2,185 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluyendo con 2,5 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar **(**4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (274 mg, 0,603 mmol, rendimiento del 41,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z): 455,1 $[M+H]^+$, Tr = 2,05 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,16 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 9,21, 4,17 Hz, 1H), 8,04 - 8,14 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 9,21, 7,45, 2,85 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,19 - 4,32 (m, 1H), 4,00 (ddd, *J* = 14,09, 6,63, 2,74 Hz, 1H), 3,72 (ddd, *J* = 14,14, 8,44, 5,48 Hz, 1H), 3,17 - 3,32 (m, 2H), 3,09 - 3,15 (m, 1H), 3,00 - 3,06 (m, 1H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 1,97 - 2,11 (m, 1H).

Ejemplo 82

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



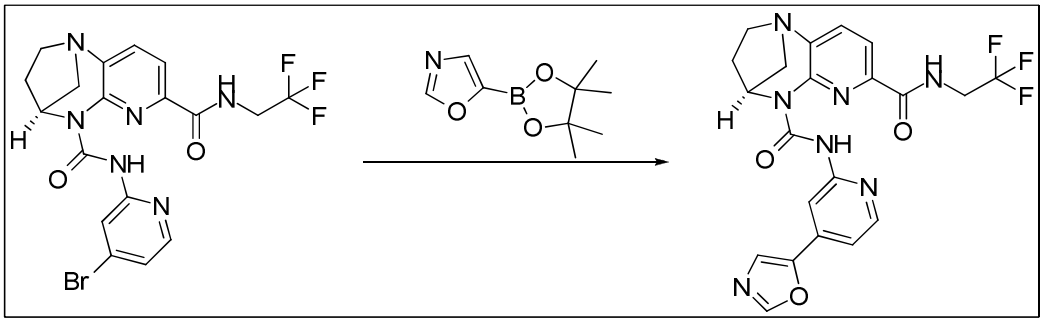
A una suspensión agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,748 mmol) en DMF (8 ml) a 0 ºC, se añadió HATU (1329 mg, 3,50 mmol), seguido de DIPEA (0,916 ml,

5,24 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió hidrocloruro de 2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol racémico (434 mg, 2,62 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,3). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluyendo con 2 % de MeOH en CH_2Cl_2) y se separó el diastereómero R deseado (confirmado por la muestra auténtica). Esto se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Columna: cromo fenil hexil (150 x 25) mm x 10 u); Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método: 0/47, 8/47, 8,1/100, 12/100, 12,1/47, Flujo: 20 ml/min; Solubilidad: THF+MeOH+CAN) para proporcionar (4*S*)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida, en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z): 455,25 $[M+H]^+$, Tr = 2,08 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,56 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 9,21, 4,38 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,60 (d a, *J* = 9,87 Hz, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 5,73 (dd, *J* = 6,25, 3,18 Hz, 1H), 4,90 - 5,06 (m, 1H), 4,21 - 4,33 (m, 1H), 4,01 - 4,15 (m, 2H), 3,07 - 3,35 (m, 3H), 2,98 - 3,06 (m, 1H), 2,27 - 2,42 (m, 1H), 2,04 (dt, *J* = 14,63, 7,48 Hz, 1H)

Ejemplo 83

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



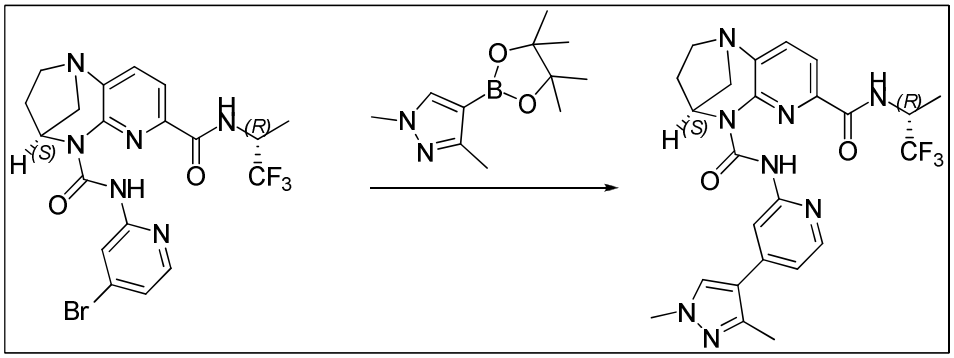
A una mezcla de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 1,030 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (305 mg, 1,546 mmol) en 1,4-Dioxano

(20 ml), agua (2 ml) se añadió acetato potásico (303 mg, 3,09 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (113 mg, 0,155 mmol) la mezcla resultante se desgasificó durante 20 min. Después, se agitó a 100 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluida con 3 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (258 mg, 0,544 mmol, rendimiento del 52,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 474,05 $[M+H]^+$, Tr = 2,07 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,75 (s, 1H), 8,48 (t a, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 0,66 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,12 - 4,33 (m, 2H), 3,10 - 3,34 (m, 3H), 3,01 - 3,09 (m, 1H), 2,36 (ddt, *J* = 14,33, 8,96, 5,34, 5,34 Hz, 1H), 2,01 - 2,15 (m, 1H).

Ejemplo 84

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



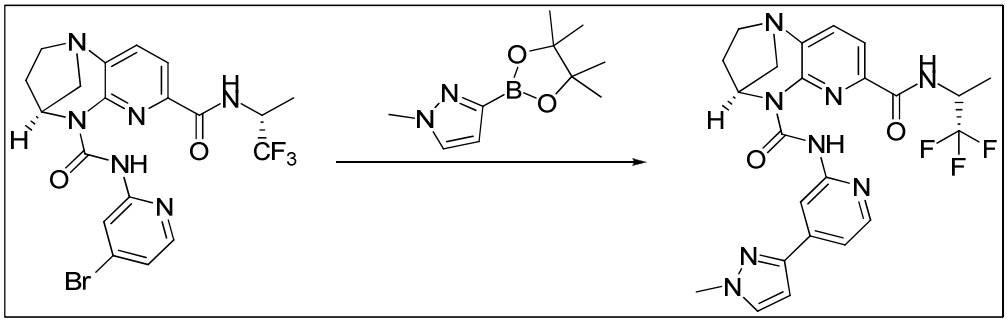
A una mezcla de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (600 mg, 1,202 mmol), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (400 mg, 1,803 mmol) en 1,4-Dioxano (20 ml), agua (2,5 ml) se añadió fosfato potásico tribásico (638 mg, 3,00 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 15

min. Después, se añadió diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (57,3 mg, 0,120 mmol), seguido de $Pd_2(dba)_3$ (150 mg, 0,164 mmol) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluida con 3 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (245 mg, 0,475 mmol, rendimiento del 39,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 515,17 $[M+H]^+$, Tr = 2,03 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,29 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,10 (d a, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 5,26, 1,53 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,99 - 5,16 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,17 - 3,32 (m, 2H), 3,10 - 3,17 (m, 1H), 2,99 - 3,07 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (cd, *J* = 9,83, 4,71 Hz, 1H), 2,07 (dt, *J* = 14,14, 6,96 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H)

Ejemplo 85

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



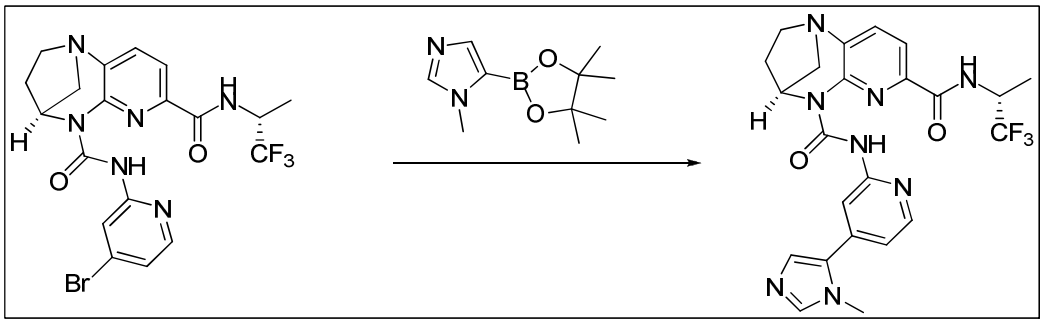
A una mezcla de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (600 mg, 1,202 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (375 mg, 1,803 mmol) en 1,4-Dioxano (20 ml), agua (2,5 ml) se añadió fosfato potásico tribásico (638 mg, 3,00 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 15 min.

Después, se añadió diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (57,3 mg, 0,120 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15 mg, 0,016 mmol) a la mezcla y se agitó a 100 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluida con 2 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (126 mg, 0,251 mmol, rendimiento del 20,92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 501,2 $[M+H]^+$, Tr = 2,21 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CHCl_3$): δ ppm 13,41 (s, 1H), 8,29 - 8,37 (m, 2H), 7,93 - 8,07 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,08 (dc, *J* = 16,80, 7,41 Hz, 1H), 3,96 - 4,12 (s, 3H), 3,18 - 3,32 (m, 2H), 3,09 - 3,17 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 3,07 Hz, 1H), 2,27 - 2,45 (m, 1H), 2,07 (dt, *J* = 14,20, 7,04 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H)

Ejemplo 86

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



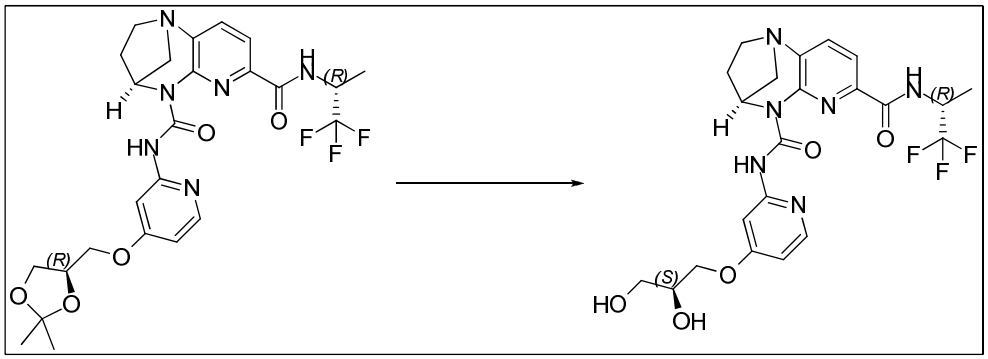
A una mezcla de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (600 mg, 1,202 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-imidazol (375 mg, 1,803 mmol) en 1,4-Dioxano (20 ml), agua (2 ml) se añadió fosfato potásico tribásico (638 mg, 3,00 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 15 min.

Después, se añadió diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (57,3 mg, 0,120 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (150 mg, 0,164 mmol) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluida con 2 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (172 mg, 0,331 mmol, rendimiento del 27,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 501,1 $[M+H]^+$, Tr = 1,57 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,09 - 13,75 (m, 1H), 8,25 - 8,32 (m, 2H), 7,94 - 8,06 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,26, 1,75 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,00 - 5,16 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 - 3,31 (m, 2H), 3,10 - 3,17 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 3,29 Hz, 1H), 2,29 - 2,41 (m, 1H), 2,07 (dt, *J* = 14,14, 6,96 Hz, 1H), 1,58 - 1,66 (m, 3H).

Ejemplo 87

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



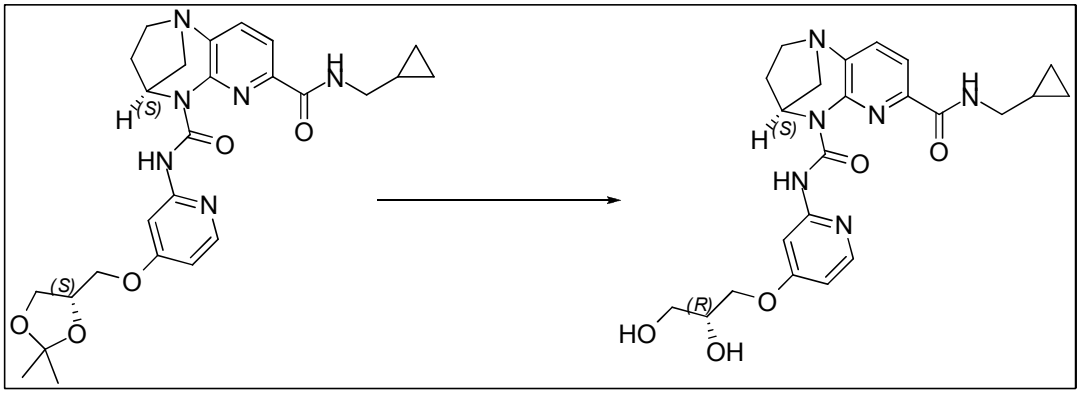
A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (350 mg, 0,636 mmol) en metanol (3 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (3 ml, 99 mmol) y se agitó durante 6 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,2; UV activo). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se

disolvió en agua (3 ml), después se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (88 mg, 0,172 mmol, rendimiento del 27,1 %) en forma de un sólido de color verde. CL-EM (*m/z*): 511,17 $[M+H]^+$, Tr = 1,49 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,06 (s, 1H), 8,17 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,68 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 5,70, 2,41 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,98 (d a, *J* = 8,33 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,76, 3,84 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,76, 6,25 Hz, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,07 (d a, *J* = 12,50 Hz, 3H), 2,88 - 2,98 (m, 1H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 1,92 - 2,02 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 87

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



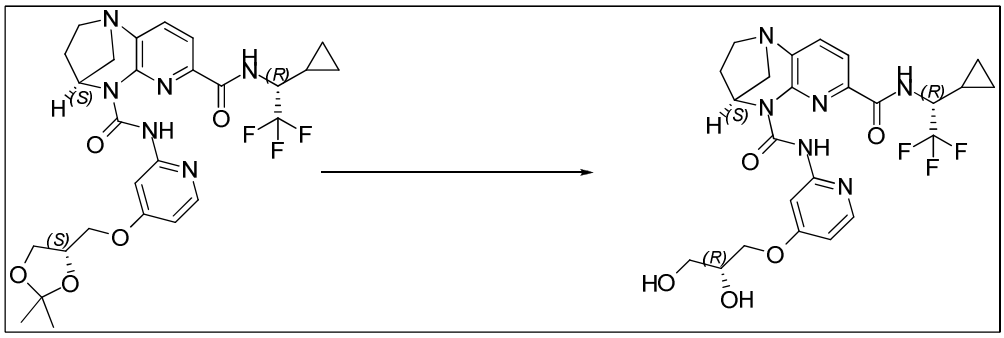
A una solución agitada de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (520 mg, 1,022 mmol) en metanol (6 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (3 ml, 99 mmol) y se agitó durante 5 h. (Eluyente de TLC: Fase móvil: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,2; UV activo). La masa de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (10 ml), después se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó

con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El sólido en bruto se suspendió en pentano (50 ml) y se agitó durante 3 h, después se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado, (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (295 mg, 0,614 mmol, rendimiento del 60,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 469,16 $[M+H]^+$, Tr = 1,34 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,41 (s, 1H), 8,24 - 8,31 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 4,17 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,11 (d a, *J* = 3,95 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,87, 6,36 Hz, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,07 - 3,22 (s a, 3H), 2,94 - 2,99 (m, 1H), 2,22 (dt, *J* = 5,92, 3,84 Hz, 1H), 1,89 - 2,01 (m, 1H), 1,08 - 1,19 (m, 1H), 0,41 - 0,47 (m, 2H), 0,28 (d a, *J* = 4,17 Hz, 2H).

Ejemplo 88

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



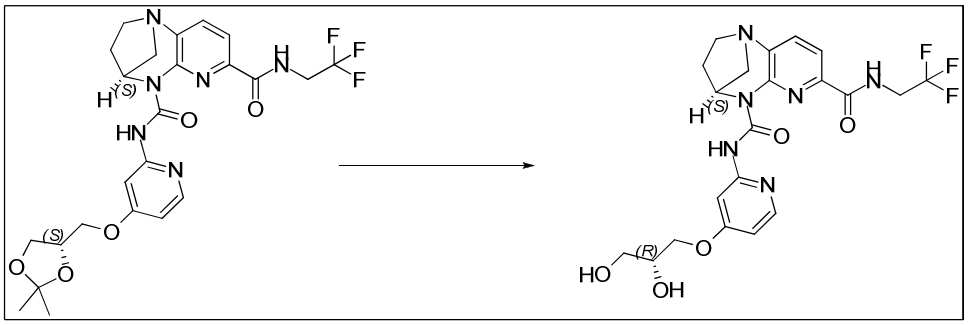
A una solución agitada de (4*S*)-*N*7-((*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 0,867 mmol) en metanol (7 ml) a 0 ºC se añadió HCl 2 M (5 ml, 10,00 mmol) y se agitó durante 5 h. (Eluyente de TLC: Fase móvil: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,2; UV activo). La masa de reacción se concentró a la mitad del volumen, se enfrió a 0 ºC, después se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y

se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino. El compuesto se suspendió en acetonitrilo (5 ml) y éter dietílico (10 ml), la suspensión de color blanco resultante se agitó durante 20 min. Después, se filtró y se secó al vacío para proporcionar (4*S*)-*N*7-((*R*)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (341 mg, 0,620 mmol, rendimiento del 71,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 537,20 $[M+H]^+$, Tr = 1,62 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,16 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,95 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,45 (dd a, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,22 (d a, *J* = 8,33 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,87, 3,73 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,76, 6,25 Hz, 1H), 3,83 (d a, *J* = 4,17 Hz, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 3,05 - 3,23 (m, 3H), 2,92 - 3,02 (m, 1H), 2,15 - 2,29 (m, 1H), 1,99 (d a, *J* = 2,63 Hz, 1H), 1,36 - 1,48 (m, 1H), 0,75 - 0,85 (m, 1H), 0,69 (dd a, *J* = 9,32, 4,93 Hz, 1H), 0,51 - 0,61 (m, 1H), 0,32 (dd a, *J* = 9,54, 5,15 Hz, 1H).

Ejemplo 89

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



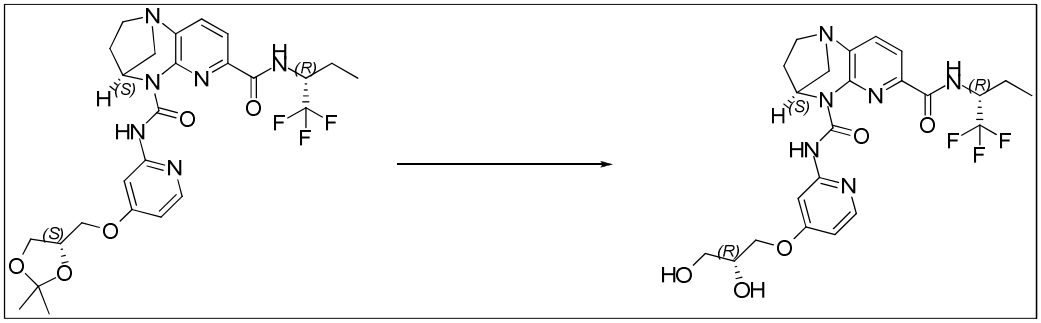
A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (480 mg, 0,895 mmol) en metanol (8 ml) a 0 ºC se añadió HCl 2 M (5 ml, 10,00 mmol) y se agitó durante 5 h. (Eluyente de TLC: Fase móvil: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,2; UV activo). La masa de reacción se concentró a la mitad del volumen, se enfrió a 0 ºC y se neutralizó añadiendo una solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se

concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino. El compuesto se suspendió en acetonitrilo (5 ml) y éter dietílico (10 ml), la suspensión de color blanco resultante se agitó durante 20 min. Después, se filtró y se secó al vacío para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (340 mg, 0,682 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 497,20 $[M+H]^+$, Tr = 1,62 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,46 (s, 1H), 8,71 (t a, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,88 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,30 (dd a, *J* = 9,43, 7,02 Hz, 2H), 4,12 (dd, *J* = 9,87, 3,95 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,87, 6,36 Hz, 1H), 3,79 - 3,88 (m, 1H), 3,46 (td, *J* = 5,70, 2,19 Hz, 2H), 3,05 - 3,24 (m, 3H), 2,95 - 3,02 (m, 1H), 2,23 (dt, *J* = 6,03, 3,78 Hz, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 1H).

Ejemplo 90

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



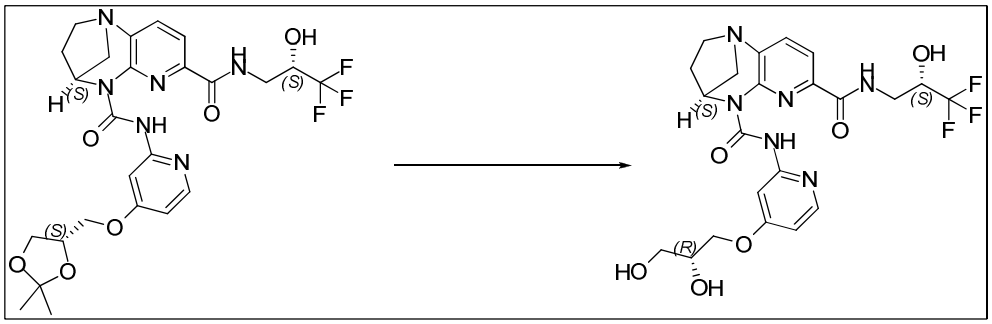
A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (320 mg, 0,567 mmol) en metanol (6 ml) a 0 ºC, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HCl 2 M (5 ml, 10,00 mmol) y se agitó durante 5 h. (Eluyente de TLC: Fase móvil: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,2; UV activo). La masa de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en agua (4 ml) y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, después la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar

un sólido en bruto de color pardo (380 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH al 13 % en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (298 mg, 0,568 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 525,18 $[M+H]^+$, Tr = 1,62 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,07 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 5,70 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 2,41 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,43 - 5,47 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,85 - 4,65 (m, 2H), 4,10 (d a, *J* = 3,95 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,87, 6,36 Hz, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 1H), 3,46 (td, *J* = 5,70, 2,19 Hz, 2H), 3,05 - 3,22 (m, 3H), 2,94 - 3,00 (m, 1H), 2,22 (dt, *J* = 5,97, 3,92 Hz, 1H), 1,86 - 2,04 (m, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 91

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



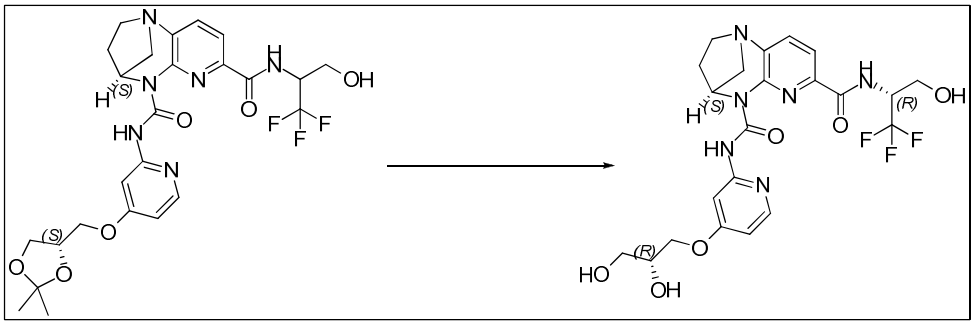
A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (180 mg, 0,318 mmol) en metanol (6 ml) a 0 ºC, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HCl 2 M (5 ml, 10,00 mmol) y se agitó durante 5 h. (Eluyente de TLC: Fase móvil: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,2; UV activo). La masa de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió en agua (4 ml), después se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en

columna (gel de sílice, eluida con MeOH al 13 % en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (100 mg, 0,181 mmol, rendimiento del 57,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 527,16 $[M+H]^+$, Tr = 1,30 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 6,36 Hz, 1H), 5,41 - 5,46 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,22 - 4,32 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,76, 3,84 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,87, 6,36 Hz, 1H), 3,79 - 3,88 (m, 1H), 3,69 - 3,78 (m, 1H), 3,56 (dd a, *J* = 14,03, 7,02 Hz, 2H), 3,46 (td, *J* = 5,70, 2,19 Hz, 1H), 2,94 - 3,23 (m, 4H), 2,19 - 2,29 (m, 1H), 1,93 (dt, *J* = 13,65, 7,10 Hz, 1H).

Ejemplo 92

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 0,883 mmol) en metanol (2 ml) a 0 ºC, se añadió HCl 2 M (5 ml, 10,00 mmol) y se agitó durante 5 h. (Eluyente de TLC: Fase móvil: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,2; UV activo). La masa de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en forma de mezclas diastereoméricas. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (Columna/dimensiones: Luxcelulosa-2 (250 x

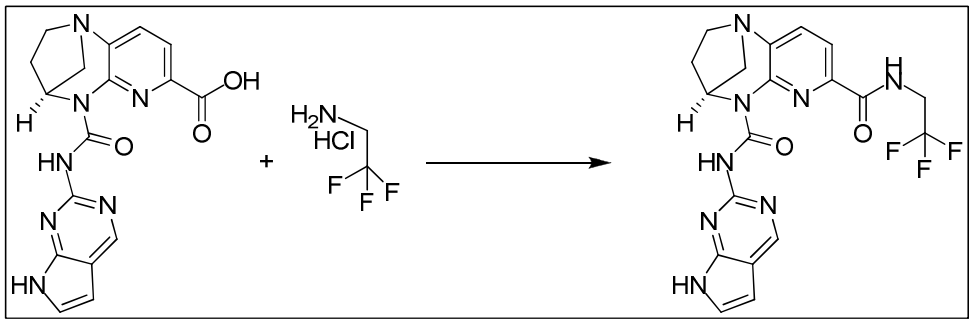
30) mm, 5 µ; % de CO_2: 50,0 %; % de codisolvente: 50,0 % (METANOL al 100 %); Flujo total: 90,0 g/min; Contrapresión: 100,0 bar; UV: 213 nm; Tiempo de pila: 7,8 min; Carga/iny.: 10,0 mg; Solubilidad: Metanol; N.º. total de inyecciones: 28; Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-200(OLD)) para proporcionar dos diastereómeros individuales, de los cuales se determinó la estereoquímica absoluta del pico 1 mediante comparación con la muestra auténtica.

Pico 1: Se obtuvo (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (95 mg, 0,179 mmol, rendimiento del 20,25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 527,16 $[M+H]^+$, Tr = 1,31 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,24 (d a, *J* = 9,21 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,70 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 5,37 (t, *J* = 6,14 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,88 (dd a, *J* = 8,22, 5,15 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,59 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,76, 3,84 Hz, 1H), 3,80 - 4,00 (m, 4H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 3,05 - 3,22 (m, 3H), 2,95 - 3,02 (m, 1H), 2,23 (dd a, *J* = 9,76, 4,06 Hz, 1H), 1,96 (dt, *J* = 13,81, 7,13 Hz, 1H)

Ejemplo 93

Síntesis de (4*S*)-N5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



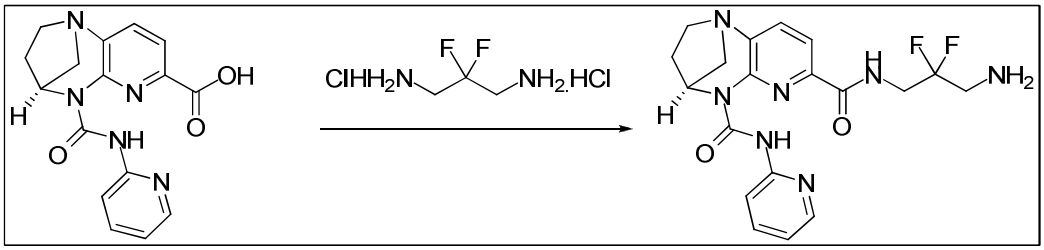
A una solución de ácido (4*S*)-5-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,095 mmol) en DMF (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (223 mg, 1,642 mmol), DIPEA (0,765 ml, 4,38 mmol) y HATU (624 mg, 1,642 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %:

F_r-0,3; UV activo). Se añadió agua (30 ml) a la reacción y se agitó durante 15 min para dar un sólido, y se filtró a través de un embudo Büchner para dar un producto en bruto. El material en bruto se trituró con éter dietílico, para proporcionar (4*S*)-N5-(7H-pirrolo[2,3-*b*]pirimidin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (270mg, 0,595 mmol, rendimiento del 54,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 447,16 $[M+H]^+$, T_r = 1,51 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14,02 (s, 1H), 11,38 (s a, 1H), 8,84 (t a, *J* = 6,36 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 3,29, 2,41 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 3,62, 1,64 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 3,35 - 3,14 (m, 3H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,38 (cd, *J* = 9,76, 4,71 Hz, 1H), 2,12 (dt, *J* = 14,31, 6,99 Hz, 1H).

Ejemplo 94

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(3-amino-2,2-difluoropropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



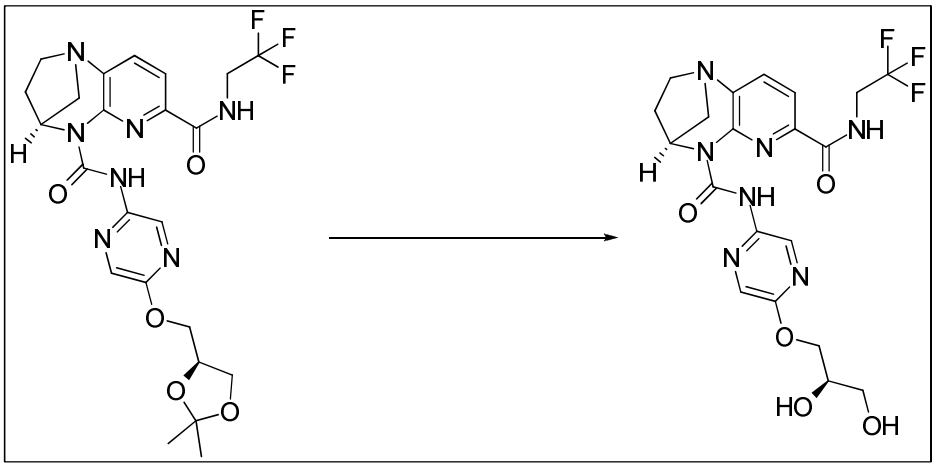
A una suspensión agitada de dihidrocloruro de 2,2-difluoropropano-1,3-diamina (1013 mg, 5,53 mmol) en DMF (30 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió DIPEA (1,611 ml, 9,22 mmol) y se agitó hasta que la mezcla de reacción se volvió una solución transparente. A esta mezcla se añadió ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) y HATU (701 mg, 1,844 mmol) a TA y se agitó durante 4 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM, Valor de Fr: 0,3). Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, eluida con metanol al 5 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-N7-(3-amino-2,2-difluoropropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (140 mg, 0,328 mmol, rendimiento del 35,5 %) en forma de un

sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 418,07 $[M+H]^+$, Tr = 1,83 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,32 - 13,43 (m, 1H), 8,49 (t a, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,25 - 8,45 (m, 1H), 7,92 - 8,04 (m, 1H), 7,84 (td, *J* = 7,78, 1,75 Hz, 1H), 7,69 - 7,77 (m, 2H), 7,11 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 1,10 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 3,84 - 4,10 (m, 2H), 3,05 - 3,27 (m, 3H), 2,89 - 3,02 (m, 3H), 2,23 (dddd, *J* = 13,67, 9,84, 5,97, 3,84 Hz, 1H), 1,77 - 2,01 (m, 1H), 1,71 - 1,77 (m, 2H).

Ejemplo 95

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



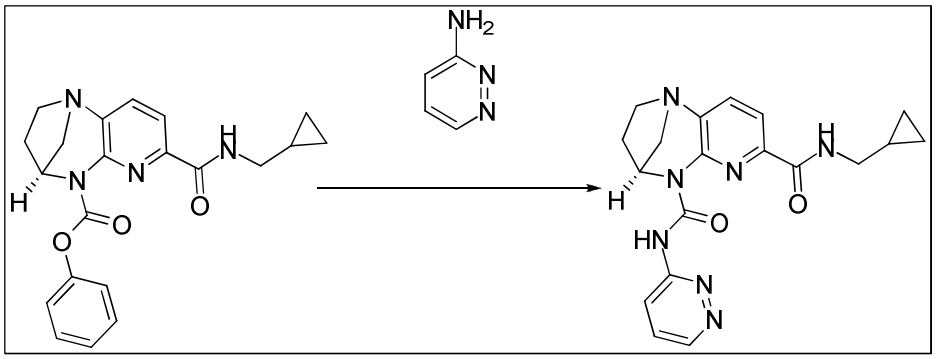
A una solución de (4*S*)-N5-(5-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (370 mg, 0,688 mmol) en metanol (5 ml) a TA, se añadió HCl ac. (5 ml, 10,00 mmol) y se agitó durante 2 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM, Valor de Fr: 0,1). La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol y el residuo se enfrió a 0 ºC, se basificó con una solución de $NaHCO_3$ y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, eluida con metanol al 3 % en DCM) para dar el producto con una pureza de HPLC del 80 %. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Columna: XBRIDGE C18 (150 x 19) mm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 5 mM, Fase móvil B: Acetonitrilo; %de B/Tiempo: 0/10, 2/25, 10/55; Solubilidad: MeOH+THF) para proporcionar (4*S*)-N5-(5-((R)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-

b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (90 mg, 0,181 mmol, rendimiento del 26,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 498,18 $[M+H]^+$, Tr = 1,60 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,16 - 13,59 (m, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 4,38 - 4,54 (m, 2H), 4,07 - 4,28 (m, 3H), 3,65 - 3,86 (m, 2H), 2,99 - 3,32 (m, 5H), 2,20 - 2,40 (m, 2H), 2,06 (dt, *J* = 14,69, 7,34 Hz, 1H).

Ejemplo 96

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(piridazin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



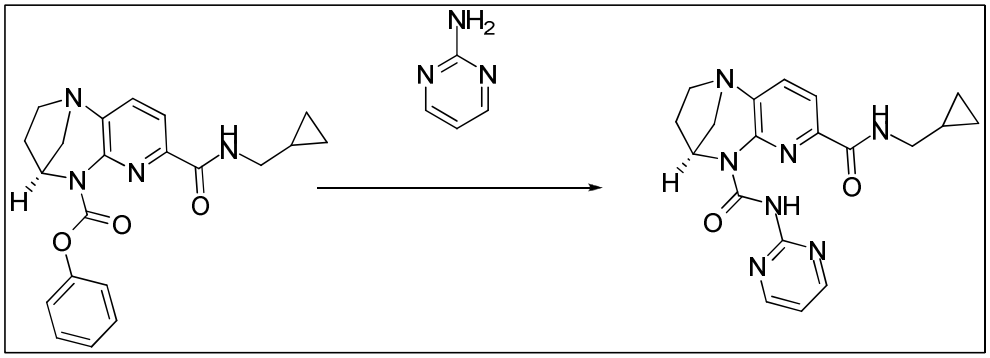
A una solución agitada de piridazin-3-amina (151 mg, 1,586 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una solución de LHMDS 1 M (2,64 ml, 2,64 mmol) en THF, gota a gota a -78 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a -78 ºC durante 30 min, se añadió una solución de 7-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4S)-fenilo (500 mg, 1,321 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y después a ta durante 6 h. (TLC: MeOH al 5 % en DCM; Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. (condiciones: Columna: XBRIDGE 150 x 19 mm, C18; Fase móvil: Formiato de amonio 5 mM; B: ACN; Método: 0/10-2/25/10/55; Solubilidad: MeOH, THF, agua, ACN, centrífuga) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(piridazin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (179 mg, 0,471 mmol, rendimiento del 35,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 380,09

$[M+H]^+$, T_r = 1,73 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,88 (d, *J* = 1,32 Hz, 1H), 8,97 (dd, *J* = 4,71, 1,43 Hz, 1H), 8,43 - 8,22 (m, 2H), 7,80 - 7,68 (m, 3H), 5,44 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 3,32 - 3,07 (m, 5H), 2,98 (dd, *J* = 11,95, 3,18 Hz, 1H), 2,35 - 2,12 (m, 1H), 1,97 (dt, *J* = 13,98, 6,93 Hz, 1H), 1,30 - 1,06 (m, 1H), 0,47 - 0,25 (m, 2H), 0,05 - 0,02 (m, 2H).

Ejemplo 97

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

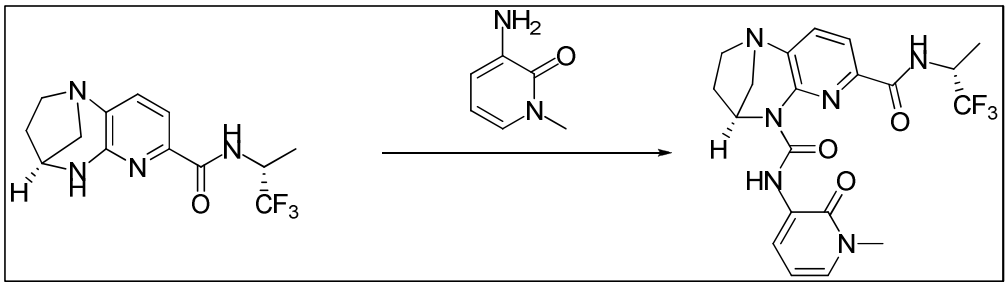


A una solución agitada de pirimidin-2-amina (151 mg, 1,586 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una solución de LiHMDS 1 M (2,64 ml, 2,64 mmol) en THF, gota a gota a -78 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a -78 ºC durante 30 min, se añadió una solución de 7-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (500 mg, 1,321 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1h y después a ta durante 6 h. (TLC: MeOH al 5 % en DCM; Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 mM (Ac.), FM B: acetonitrilo; columna: Xterra C18 (250 x 19 mm), 10u; Método: 0/25, 13/25, 13,10/100, 6,00/100, 16,10/25, 19/25; Solubilidad: ACN +MEOH+THF; Flujo: 18 ml/min) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (173 mg, 0,456 mmol, rendimiento del 34,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 380,13 $[M+H]^+$, T_r = 1,58 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,50 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,82 Hz, 2H), 8,33 - 8,05 (m, 1H), 7,82 - 7,57 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 4,82 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 3,32 - 3,05 (m, 5H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,54, 9,70, 5,92, 3,73 Hz, 1H), 2,01 - 1,74 (m, 1H), 1,30 - 1,04 (m, 1H), 0,53 - 0,35 (m, 2H), 0,33 - 0,19 (m, 2H).

Ejemplo 98

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoro propan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



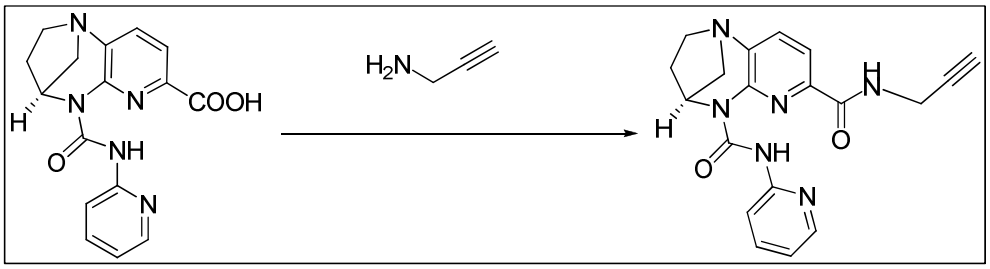
A una solución agitada de (4*S*)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 1,998 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadieron trifosgeno (889 mg, 3,00 mmol) y DIPEA (1,745 ml, 9,99 mmol) a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 28 ºC. A esto se añadió 3-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona (744 mg, 5,99 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 70 ºC durante 9 h. (TLC: EtOAc al 100 %; Fr: 0,1; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (15 ml) y EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró. El filtrado se evaporó para obtener un material en bruto, que se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 mM (Ac.); FM B: acetonitrilo; columna: X-terra (250 x 19 mm), 10 µ; Solubilidad: THF +MEOH; Método: Tiempo/% de B; 0/20, 1/20, 10/85, 10,10/100, 13/100, 13,10/20, 15/20. Flujo: 17 ml/min) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (135 mg, 0,300 mmol, rendimiento del 15,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 451,16 $[M+H]^+$; T_r = 2,15 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,19 - 11,94 (m, 1H), 9,77 (d, *J* = 9,21 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 7,56, 1,64 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 6,80, 1,75 Hz, 1H), 6,43 (t, *J* = 7,13 Hz, 1H), 5,53 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,13 - 4,93 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,02 - 3,27 (m, 3H), 2,94 (dd, *J* = 11,95, 3,18 Hz, 1H),

2,28 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 99

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(prop-2-in-1-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metano- pirido[2, 3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

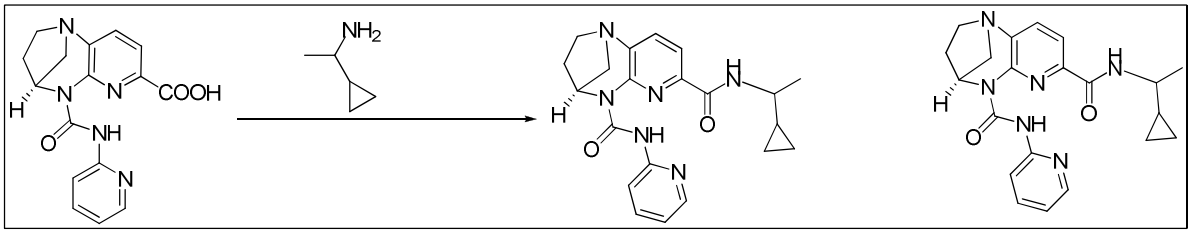


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (450 mg, 1,383 mmol), DIPEA (1,208 ml, 6,92 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió prop-2-in-1-amina (76 mg, 1,383 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 3 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(prop-2-in-1-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4] diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (208 mg, 0,567 mmol, rendimiento del 41,0 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 363,13 $[M+H]^+$, T_r = 1,7 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,47 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 5,59 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 5,04, 0,88 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,89 - 7,65 (m, 3H), 7,13 (ddd, *J* = 7,23, 5,04, 0,88 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 2H), 3,22 - 2,95 (m, 4H), 2,9 (s, 1H), 2,35 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 100

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(1-ciclopropiletil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopiri do[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



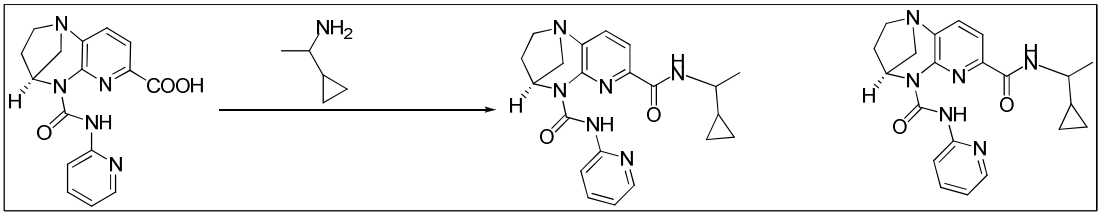
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 3,07 mmol), DIPEA (2,68 ml, 15,37 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió 1-ciclopropiletanamina (0,262 g, 3,07 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado (800 mg, HPLC-94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Esta mezcla diastereomérica se separó adicionalmente por SFC (condiciones: Columna/dimensiones: Chiralpak AD-H (250 x 4,6) mm, 5 µ, % de CO: 75,0 %, % de codisolvente: 25,0 % (isopropilamina al 0,5 % en IPA), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bar, Temperatura: 30,0 ºC, UV: 259 nm, *Solubilidad: Metanol+DCM(9:1);* N.º total de inyecciones: 360, *Detalles del instrumento:* Marca/Modelo: Thar SFC-80) para proporcionar dos diastereómeros.

Pico 1: (eluyente más rápido)**.** La fracción recogida de la SFC se concentró y se lavó con éter dietílico 30 ml) para proporcionar (4*S*)-*N*7-(1-ciclopropiletil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (155 mg, 0,387 mmol, rendimiento del 12,58 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 393,12 $[M+H]^+$, T_r = 2,18 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,34 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 4,93 Hz, 1H), 8,18 (dt, *J* = 8,39, 0,96 Hz, 1H), 8,01 - 7,82 (m, 2H), 7,80 - 7,58 (m, 2H), 7,02 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,32 (dd, *J* = 5,81, 4,28 Hz, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 1,20 - 1,03 (m, 1H), 0,68 - 0,52 (m, 1H), 0,50 - 0,37 (m, 1H), 0,31 (dt, *J* = 9,65, 4,60 Hz, 1H).

Ejemplo 101

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(1-ciclopropiletil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopiri do[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 3,07 mmol), DIPEA (2,68 ml, 15,37 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió 1-ciclopropiletanamina (0,262 g, 3,07 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado (800 mg, HPLC-94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Esta mezcla diastereomérica se separó adicionalmente por SFC (condiciones: Columna/dimensiones: Chiralpak AD-H (250 x 4,6) mm, 5 µ, % de CO: 75,0 %, % de codisolvente: 25,0 % (isopropilamina al 0,5 % en IPA), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 100 bar, Temperatura: 30,0 ºC, UV: 259 nm, *Solubilidad: Metanol+DCM(9:1)*; N.º total de inyecciones: 360, *Detalles del instrumento:* Marca/Modelo: Thar SFC-80) para proporcionar dos diastereómeros.

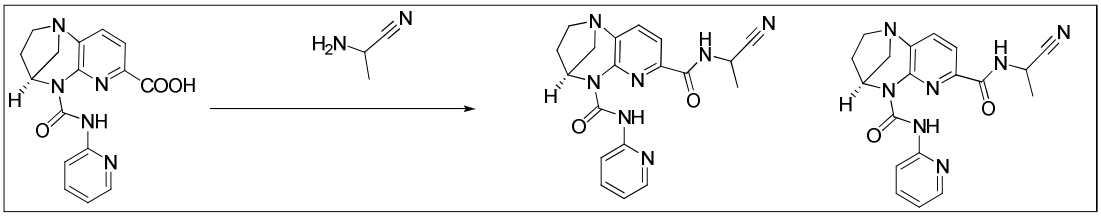
Pico 2: (Eluyente más lento)**.** La fracción recogida de la SFC se concentró y se lavó con éter dietílico (30 ml) para proporcionar el producto deseado, ((4*S*)-*N*7-(1-ciclopropiletil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (216 mg, 0,547 mmol, rendimiento del 17,80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 393,12 $[M+H]^+$, T_r = 2,17 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,18 (s, 1H), 8,40 - 8,20 (m, 1H), 8,10 (dt, *J* = 8,39, 0,96 Hz, 1H), 7,97 -7,79 (m, 2H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10

Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 1H), 3,28 - 3,05 (m, 3H), 3,03 - 2,83 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,78, 9,89, 5,81, 3,84 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,98, 7,15 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 1,20 - 0,99 (m, 1H), 0,52 (tdd, *J* = 8,55, 8,55, 5,15, 3,62 Hz, 1H), 0,43 - 0,21 (m, 3H).

Ejemplo 102

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(1-cianoetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,2 g, 3,69 mmol), DIPEA (3,22 ml, 18,44 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2 ml) se añadió 2-aminopropanonitrilo (0,259 g, 3,69 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 3 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado (700 mg, HPLC-94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Esta mezcla diastereomérica se separó adicionalmente por SFC (condiciones: Columna/dimensiones: Chiralpak IC (250 X 4,6) mm, 5 µ, % de CO_2: 60,0 %, codisolvente: 40,0 % (DEA al 0,5 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bar, Temperatura: 30,0 ºC, UV: 261 nm, *Solubilidad: Metanol* ,N.º total de inyecciones: 25, *Detalles del instrumento:* Marca/Modelo: Thar SFC-200-(OLD)) para obtener dos diastereómeros.

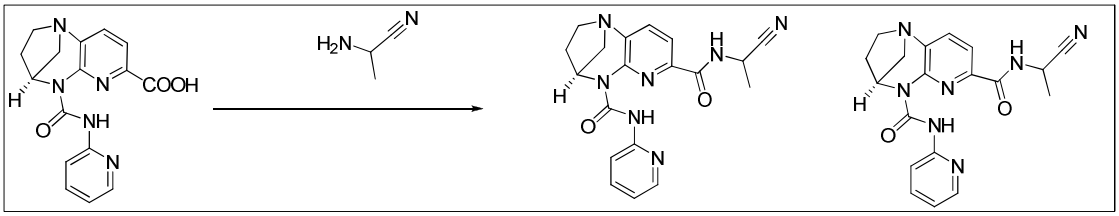
Pico 1: (eluyente más rápido). La fracción recogida de la SFC se concentró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el pico I, (4*S*)-*N*7-(1-cianoetil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (140 mg,

0,371 mmol, rendimiento del 10,05 %) (N36502-52-A2) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 378. 08 $[M+H]^+$, Tr = 1,77 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,03 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,93, 0,99 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 6,58, 5,04 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,13 (quint, *J* = 7,29 Hz, 1H), 2,97 - 3,22 (m, 4H), 2,39 - 2,16 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 103

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(1-cianoetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



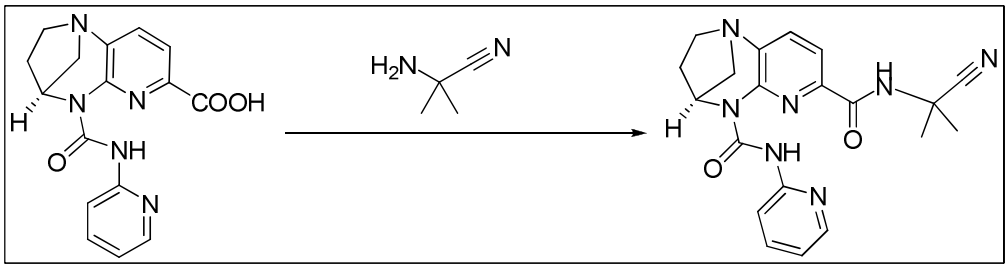
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,2 g, 3,69 mmol), DIPEA (3,22 ml, 18,44 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2 ml) se añadió 2-aminopropanonitrilo (0,259 g, 3,69 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 3 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado (700 mg, HPLC-94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Esta mezcla diastereomérica se separó adicionalmente por SFC (condiciones: Columna/dimensiones: Chiralpak IC (250 X 4,6) mm, 5 µ, % de CO_2: 60,0 %, codisolvente: 40,0 % (DEA al 0,5 % en MeOH), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bar, Temperatura: 30,0 ºC, UV: 261 nm, *Solubilidad: Metanol* ,N.º total de inyecciones: 25, *Detalles del instrumento:* Marca/Modelo: Thar SFC-200-(OLD)) para obtener dos diastereómeros.

Pico 2: (eluyente más lento). La fracción recogida de la SFC se concentró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el pico II, (4*S*)-*N*7-(1-cianoetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (187 mg, 0,494 mmol, rendimiento del 13,38 %) (N36502-52-B2) en forma de un sólido de color blanquecino (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). CLEM (*m/z*): 378. 11 $[M+H]^+$, Tr = 1,76 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,04 (s, 1H), 8,83 - 8,63 (m, 1H), 8,47 - 8,21 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 7,13 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,13 (quint, *J* = 7,29 Hz, 1H), 3,22 - 2,96 (m, 4H), 2,34 -2,19 (m, 1H), 2,00 - 1,74 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 104

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2-cianopropan-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metano-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



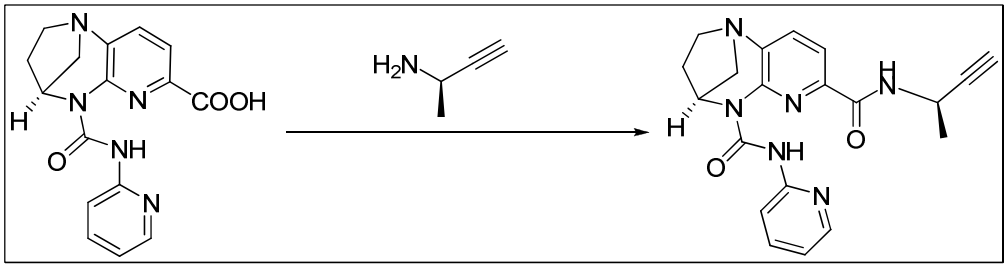
A una solución agitada de ácido (4S)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol), DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió 2-amino-2-metilpropanonitrilo (129 mg, 1,537 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (Ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: Xbridge (150 x 19 mm), 5 µ, Método: (T/%de B) 0/33, 10/33; Flujo: 17ml/min, Solubilidad: THF+ACN+MeOH) para proporcionar el producto deseado, (4S)-N7-(2-cianopropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-

b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (202 mg, 0,513 mmol, rendimiento del 33,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 392,1 $[M+H]^+$, T_r = 1,88 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 - 8,20 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,83 (td, *J* = 7,89, 1,97 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 0,88 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 5,92, 2,85 Hz, 1H), 3,22 - 2,96 (m, 4H), 2,39 - 2,17 (m, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 1H), 1,63 (s, 6H).

Ejemplo 105

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((R)-but-3-in-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopiri do[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

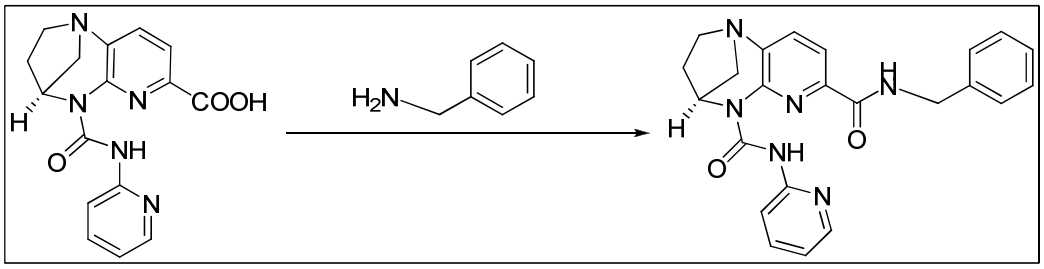


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol), DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió (*R*)-but-3-in-2-amina (106 mg, 1,537 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (Ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: Kinetex C8 (150 x 30) mm, 5 um. Método: 60:40; Flujo: 30 ml/min, Solubilidad: THF+ACN+MEOH) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-((*R*)-but-3-in-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (233 mg, 0,603 mmol, rendimiento del 39,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 377,14 $[M+H]^+$, Tr = 1,93 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,30 (s, 1H), 8,42 - 8,24 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,86 (td, *J* = 7,78, 1,97 Hz, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 7,23,

4,93, 0,99 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 1H), 3,27 - 3,05 (m, 3H), 3,02 - 2,87 (m, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 2H), 1,94 (dt, *J* = 13,87, 7,21 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 106
Síntesis de (4*S*)-*N*7-bencil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4] diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

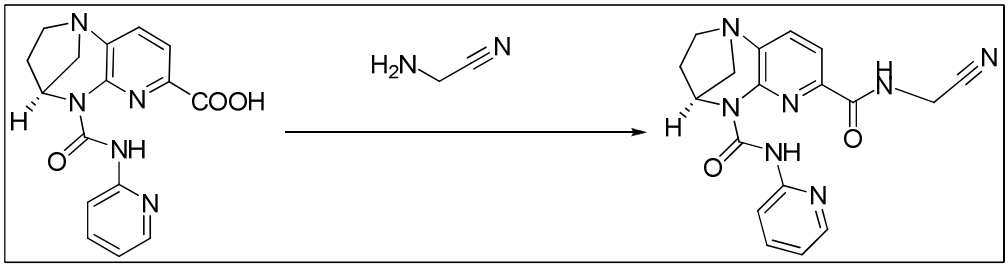


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol), DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió fenilmetanamina (165 mg, 1,537 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: ácido fórmico al 0,1 % (Ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: Kromasi fenilo (25 x 150 mm), 10 u, Método: T/%de B = 0/10,1/10,10/50,15/55,15,5/100,18/100,18,1/10,23/10; Flujo: 20 ml/min; Solubilidad: ACN+THF+WATER) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-bencil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (255 mg, 0,614 mmol, rendimiento del 39,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 415,19 $[M+H]^+$, T_r = 2,16 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,46 (s, 1H), 8,89 -8,65 (m, 1H), 8,07 - 7,92 (m, 2H), 7,85 - 7,67 (m, 3H), 7,36 -7,20 (m, 5H), 7,04 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 0,88 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,36 Hz, 2H), 3,28 -3,05 (m, 3H), 3,03 - 2,89 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,73, 9,89, 5,97, 3,95 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,87, 7,21 Hz, 1H).

Ejemplo 107

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(cianometil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

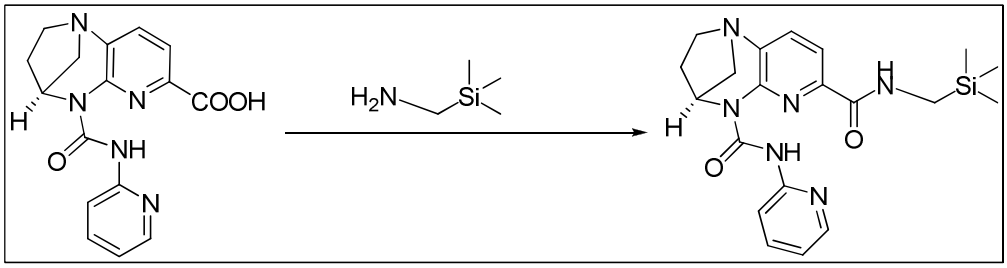


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol), DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió 2-aminoacetonitrilo (86 mg, 1,537 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm, FM B: Acetonitrilo, Columna: Kromasil Fenil Packed (150 x 25 mm, 10 u); Método: isocrático, A: B 55:45; Flujo: 20 ml/min) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(cianometil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4] diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (188 mg, 0,500 mmol, rendimiento del 32,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 364,07 $[M+H]^+$, T_r = 1,55 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,29 (s, 1H), 8,83 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,52 - 8,32 (m, 1H), 8,15 - 7,95 (m, 1H), 7,85 (td, *J* = 7,84, 1,86 Hz, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 2H), 7,13 (ddd, *J* = 7,29, 4,88, 0,99 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,14 Hz, 2H), 3,28 - 3,05 (m, 3H), 3,03 - 2,75 (m, 1H), 2,24 (dddd, *J* = 13,76, 9,87, 5,97, 3,95 Hz, 1H), 1,93 (dt, *J* = 13,98, 7,15 Hz, 1H).

Ejemplo 108

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((trimetilsilil)metil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

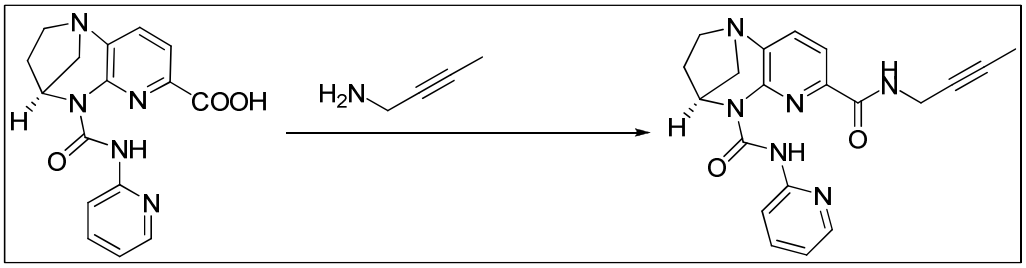


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol), DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió (trimetilsilil)metanamina (159 mg, 1,537 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por combi-flash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 2 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-N7-((trimetilsilil)metil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (316 mg, 0,765 mmol, rendimiento del 49,8 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 411,12 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,34 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,49 (s, 1H), 8,41 - 8,23 (m, 1H), 8,18 - 7,97 (m, 2H), 7,85 (td, *J* = 7,89, 1,97 Hz, 1H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,13 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 0,88 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,21 - 2,94 (m, 5H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 1,94 (dt, *J* = 13,76, 6,82 Hz, 1H), 0,1 (s, 9H).

Ejemplo 109

Síntesis de (4S)-N7-(but-2-in-1-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

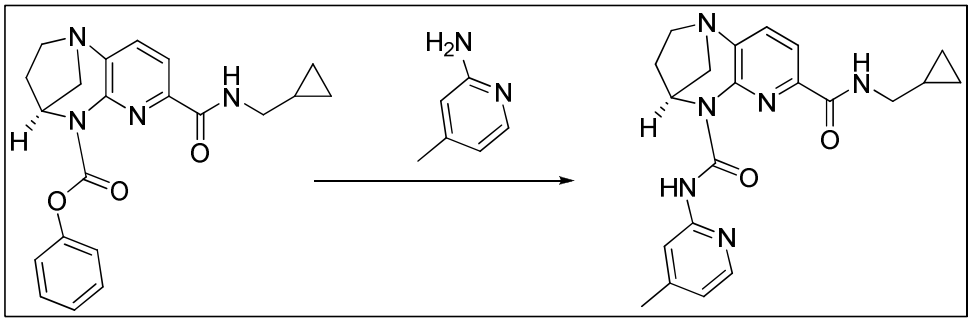


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol), DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió but-2-in-1-amina (106 mg, 1,537 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por combi-flash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 5 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(but-2-in-1-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (315 mg, 0,830 mmol, rendimiento del 54,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 377,14 $[M+H]^+$, T_r = 1,8 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,72 (s, 1H), 8,51 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,29 - 8,40 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,72 (c, *J* = 7,89 Hz, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 7,23, 4,93, 0,99 Hz, 1H), 5,4 (dd, *J* = 5,86, 3,02 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 5,70, 2,63 Hz, 2H), 2,81 - 3,40 (m, 4H), 1,66 - 2,54 (m, 5H).

Ejemplo 110

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(4-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

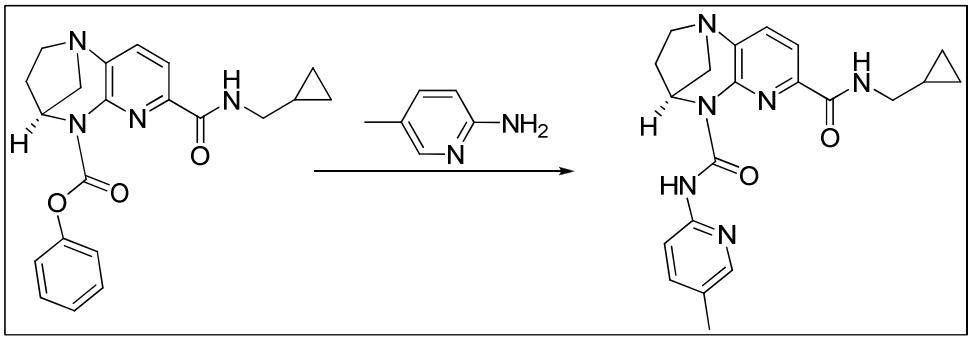


A una solución agitada de 4-metilpiridin-2-amina (189 mg, 1,744 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una solución de LiHMDS 1 M (2,91 ml, 2,91 mmol) en THF, gota a gota, a -78 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a -78 ºC durante 30 min, se añadió una solución de 7-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4] diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (550 mg, 1,453 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y después a ta durante 6 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por combi-flash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 3 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(4-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4] diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (226 mg, 0,553 mmol, rendimiento del 38,0 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 393,12 $[M+H]^+$, Tr = 1,92 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,35 (s, 1H), 8,29 (t, *J* = 5,92 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 - 7,60 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 5,15, 0,77 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 3,28 - 3,04 (m, 3H), 3,02 - 2,82 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 1H), 1,28 - 1,06 (m, 1H), 0,51 - 0,35 (m, 2H), 0,35 - 0,15 (m, 2H).

Ejemplo 111

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



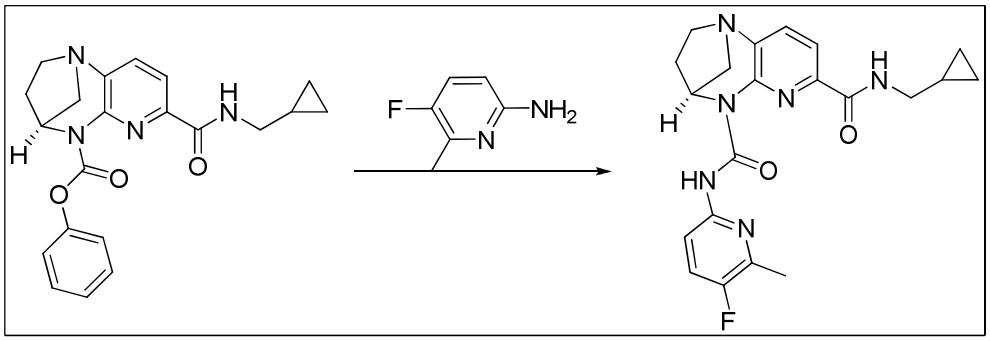
A una solución agitada de 5-metilpiridin-2-amina (171 mg, 1,586 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una solución de LiHMDS 1 M (2,64 ml, 2,64 mmol) en THF, gota a gota, a -78 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a -78 ºC durante 30

min, se añadió una solución de 7-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (500 mg, 1,321 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y después a ta durante 6 h. (TLC: MeOH al 5 %/DCM; Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (Ac.); FM B: Acetonitrilo; Columna: x-brid gel (150 x 19) mm, 10 µ; Método - T/% de B - 0,01/10/,1/10,10/55; Flujo: 19 ml/min, Solubilidad: THF+MeOH) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (89 mg, 0,226 mmol, rendimiento del 17,07 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 393,16 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,05 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,28 (s, 1H), 8,25 (t, *J* = 5,92 Hz, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 5,43 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,27 - 3,04 (m, 3H), 2,96 (dd, *J* = 12,06, 3,29 Hz, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 4H), 1,93 (dt, *J* = 13,70, 6,74 Hz, 1H), 1,21 - 0,94 (m, 1H), 0,50 - 0,38 (m, 2H), 0,35 - 0,22 (m, 2H).

Ejemplo 112

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



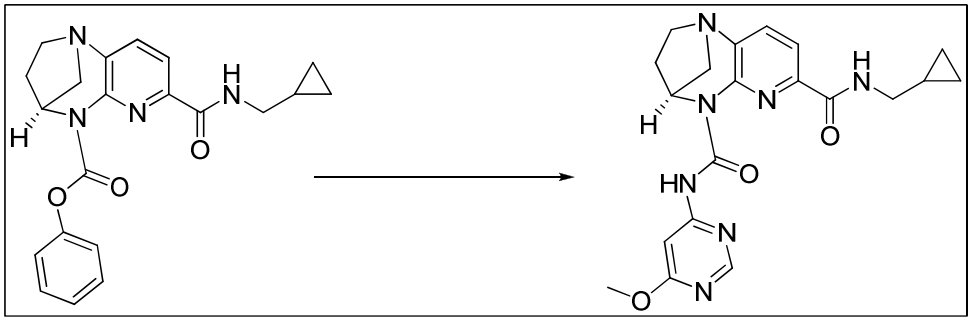
A una solución agitada de 5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (180 mg, 1,427 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió gota a gota una solución de LiHMDS 1 M (2,378 ml, 2,378 mmol) en THF a -78 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a -78 ºC durante 30 min, se añadió una solución de 7-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-

metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (450 mg, 1,189 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y después a ta durante 6 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por combi-flash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 5 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (90 mg, 0,215 mmol, rendimiento del 18,09 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/*z): 411,16 $[M+H]^+$, Tr = 2,34 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,89 (s, 1H), 7,85 - 8,10 (m, 1H), 7,87 - 7,92 (m, 1H), 7,57 - 7,82 (m, 3H), 5,46 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,23 - 3,43 (m, 2H), 3,02 - 3,22 (m, 3H), 2,82 - 3,01 (m, 1H), 2,39 (d, *J* = 2,85 Hz, 3H), 2,08 - 2,30 (m, 1H), 1,92 (dt, *J* = 14,09, 7,32 Hz, 1H), 1,23 (s a, 1H), 0,19 - 0,46 (m, 2H), 0,2 (m, 2H).

Ejemplo 113

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(6-metoxipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



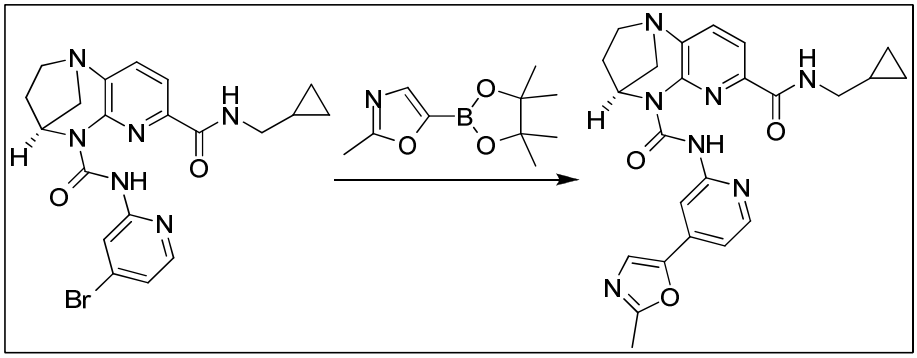
A una solución agitada de 6-metoxipirimidin-4-amina (198 mg, 1,586 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió gota a gota una solución de LiHMDS 1 M (2,64 ml, 2,64 mmol) en THF a -78 ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a -78 ºC durante 30 min, se añadió una solución de 7-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4S)-fenilo (500 mg, 1,321 mmol) en tetrahidrofurano (5,00 ml), gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y después a ta durante 6 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con

NH_4Cl acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. (condiciones: (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 mM (Ac.), FM B: Acetonitrilo, Columna: XBridge C18 (150 x 19 mm), 5 u; Método: 0/25, 1/25, 10/55, 10,5/100, 13,5/100, 14/25, 16,5/25; Solubilidad: ACN +MEOH+THF; Flujo: 17 ml/min) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(6-metoxipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (112 mg, 0,274 mmol, rendimiento del 20,70 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 410,12 $[M+H]^+$, Tr = 2,11 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,46 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 8,27 - 8,06 (m, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,05 - 3,21 (m, 3H), 3,04 - 2,82 (m, 1H), 2,22 (dddd, *J* = 13,70, 9,81, 5,97, 3,84 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,76, 7,04 Hz, 1H), 1,26 - 1,03 (m, 1H), 0,50 - 0,38 (m, 2H), 0,34- 0,22 - (m, 2H).

Ejemplo 114

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



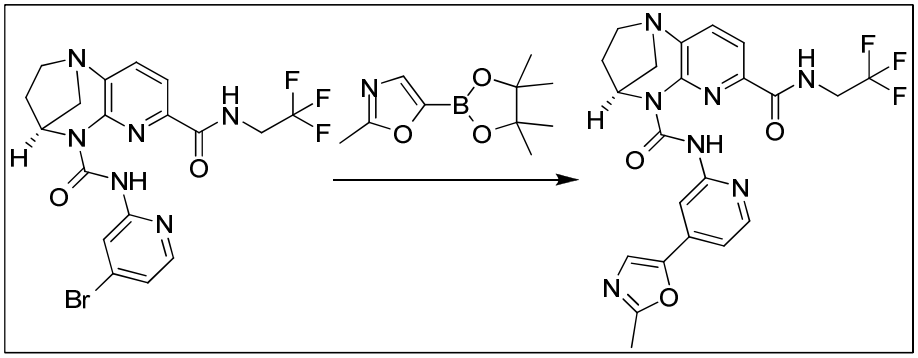
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (300 mg, 0,656 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (165 mg, 0,787 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml), se añadió acetato potásico (193 mg, 1,968 mmol) y la mezcla se purgó con argón durante 30 min. Después, se añadió $PdCl_2$(dppf) (72,0 mg, 0,098 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: metanol al 5 % en DCM, F_r: 0,2). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió

entre agua (20 ml) y acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un líquido en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, eluyente MeOH al 2,5 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (70 mg, 0,148 mmol, rendimiento del 22,62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 460,19 $[M+H]^+$, Tr = 2,06 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,64 (s, 1H), 8,31 - 8,48 (m, 1H), 8,11 - 8,30 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,39 - 7,57 (m, 1H), 7,10 - 7,24 (m, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 3,37 - 3,58 (m, 2H), 3,09 - 3,34 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,21 - 2,47 (m, 1H), 1,95 - 2,20 (m, 1H), 1,17 - 1,38 (m, 1H), 0,44 - 0,62 (m, 2H), 0,35 (c, *J* = 4,82 Hz, 2H).

Ejemplo 115

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



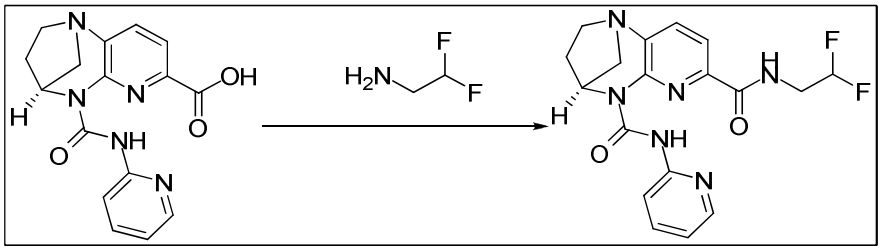
A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-bromopiridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (300 mg, 0,618 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)oxazol (196 mg, 0,927 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml), se añadió acetato potásico (182 mg, 1,855 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. Después, se añadió $PdCl_2$(dppf) (67,9 mg, 0,093 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 5 h. (Eluyente de TLC: metanol al 5 % en DCM, F_r: 0,2). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un líquido

en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, MeOH al 2,5 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (90 mg, 0,182 mmol, rendimiento del 29,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 488,13 $[M+H]^+$, Tr = 2,10 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,72 (s, 1H), 8,52 (t a, *J* = 6,36 Hz, 1H), 8,29 - 8,40 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,10 - 7,24 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,10 - 4,34 (m, 2H), 3,20 - 3,34 (m, 3H), 3,15 (d a, *J* = 12,06 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,22 - 2,47 (m, 1H), 1,98 - 2,21 (m, 1H).

Ejemplo 116

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2,2-difluoroetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.



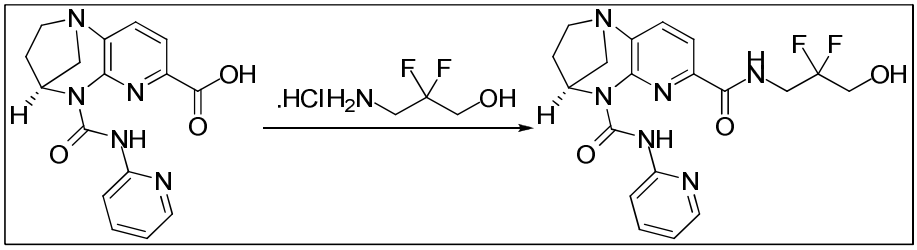
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (10 g, 30,7 mmol) en DMF (50 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió DIPEA (26,8 ml, 154 mmol), HATU (23,38 g, 61,5 mmol) y 2,2-difluoroetanamina (2,492 g, 30,7 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,2). La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar (4*S*)-*N*7-(2,2-difluoroetil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (8,4 g, 21,60 mmol, rendimiento del 70,3 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 389,19 $[M+H]^+$, Tr = 1,88 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,56 - 13,74 (m, 1H), 8,51 - 8,58 (m, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 1H), 8,08 (dt, *J* = 8,33, 0,99 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73 (td, *J* = 7,84, 1,86 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 7,40, 4,99, 0,99 Hz, 1H), 5,78 - 6,21 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,81 - 4,06 (m, 2H), 3,09 - 3,33 (m, 3H),

2,99 - 3,22 (m, 1H), 2,23 - 2,47 (m, 1H), 1,98 - 2,12 (m, 1H).

Ejemplo 117

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

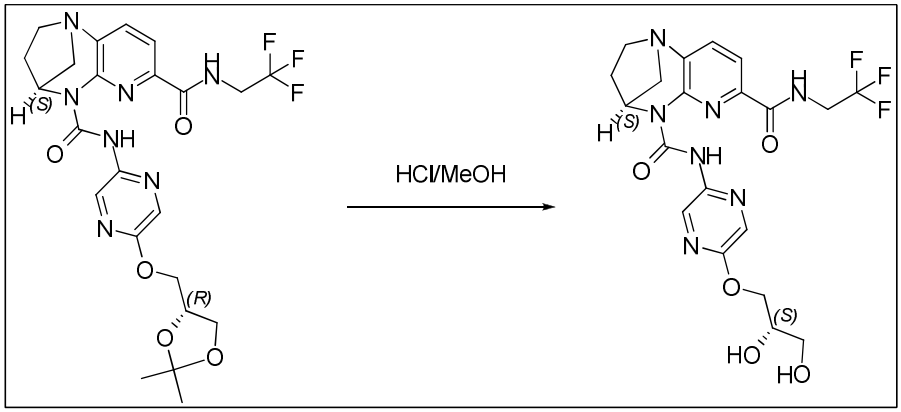


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (8 g, 24,59 mmol) en DMF (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió DIPEA (21,47 ml, 123 mmol), HATU (18,70 g, 49,2 mmol) e hidrocloruro de 3-amino-2,2-difluoropropan-1-ol (3,63 g, 24,59 mmol) y se agitó a TA durante 16 h (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,3). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un líquido en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, eluyente EtOAc) para proporcionar (4*S*)-*N*7-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (3,629 g, 8,65 mmol, rendimiento del 35,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 419,15 $[M+H]^+$, Tr = 1,53 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,56 (s, 1H), 8,85 (t a, *J* = 6,03 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 4,82, 0,88 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73- 7,68 (td, *J* = 7,83-8,03 Hz, 2H), 7,03 (ddd, *J* = 7,34, 5,04, 0,77 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,68 (t a, *J* = 7,56 Hz, 1H), 3,88 - 4,11 (m, 2H), 3,71 (td, *J* = 12,00, 6,91 Hz, 2H), 3,10 - 3,36 (m, 3H), 2,84 - 3,08 (m, 1H), 2,24 - 2,40 (m, 1H), 1,98 - 2,17 (m, 1H).

Ejemplo 118

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

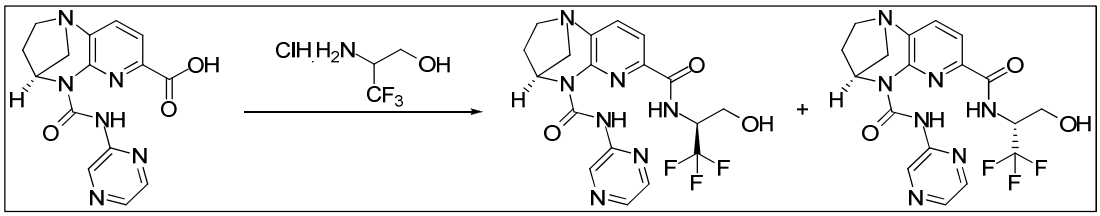


A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(5-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (520 mg, 0,967 mmol) en metanol (20 ml) se añadió HCl ac. (3 ml, 6,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,5) y se concentró a presión reducida para retirar el MeOH, la capa acuosa se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, el semisólido de color amarillo pálido obtenido se lavó con etanol (10 ml) y *n*-pentano (10 ml) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(5-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b]*[1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (380 mg, 0,761 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 498,10 $[M+H]^+$, T_r = 1,61 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,38 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,54 Hz, 1H), 8,01 (t, *J* = 6,47 Hz, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 2H), 4,29 - 4,04 (m, 3H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,31- 3,17 (m, 2H), 3,15 -3,00 (m, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,14 -2,00 (m, 1H).

Ejemplo 119

Síntesis de (4*S*)-N5-(pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



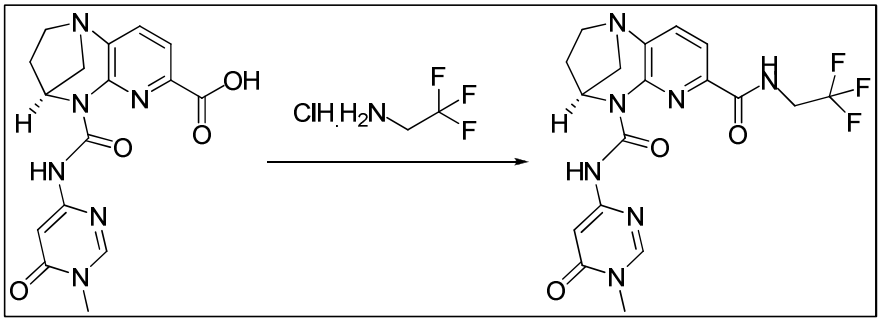
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (11,6 g, 35,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadió HATU (20,28 g, 53,3 mmol) y DIPEA (18,63 ml, 107 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 15 min, después se añadió hidrocloruro de 2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (8,83 g, 53,3 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 1 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,5) y se diluyó con agua enfriada con hielo (500 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 100 ml), una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla racémica, que se purificó por SFC quiral (Condiciones: Columna/dimensiones: Chiralpak IC (250 x 30) mm, 5 µ; % de CO_2: 50,0 %, % de codisolvente: 50,0 % (isopropilamina al 0,5 % en IPA), Flujo total: 90,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 260 nm, Tiempo de pila: 11,5 min, Carga/iny.: 63,0 mg, Solubilidad: Metanol+CAN, N.º. total de inyecciones: 80, Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-NEW-200-1) para proporcionar el producto deseados como el pico I y el pico II. (Estos picos se confirmaron haciendo coincidir los datos de la HPLC quiral con los datos de materiales quirales conocidos, que los inventores prepararon de antemano).

Pico 2 (eluyente más lento): (4*S*)-N5-(pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (3,40 g, 7,74 mmol, rendimiento del 21,78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 438,09 $[M+H]^+$, T_r = 1,69 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,76 (s a, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 5,75 (dd, *J* = 6,25, 2,96 Hz, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,34 - 3,09 (m, 3H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,12 -1,97 (m, 1H).

Ejemplo 120

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

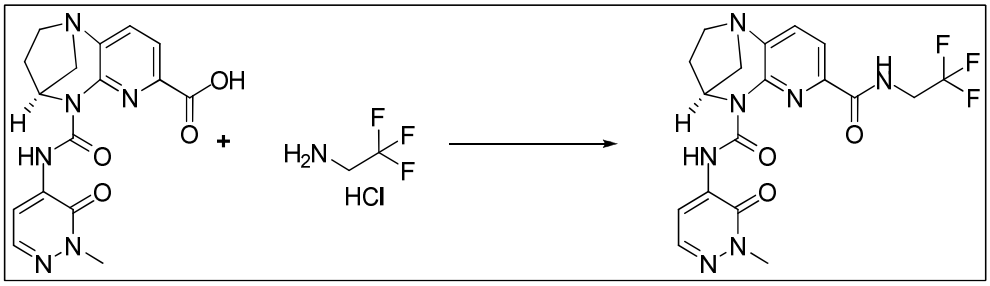


A una solución de ácido (4*S*)-5-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 0,982 mmol) en DMF (5 ml) a TA se añadió HATU (747 mg, 1,964 mmol), DIPEA (0,515 ml, 2,95 mmol) seguido de hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (160 mg, 1,179 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, valor de F_r: 0,30). La masa de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 3 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (275 mg, 0,623 mmol, rendimiento del 63,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 438,13 $[M+H]^+$, Tr = 1,64 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,30 (s, 1H), 8,07 (t a, *J* = 6,14 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,10 - 4,27 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 2,99 - 3,05 (m, 2H), 2,33 (ddt, *J* = 14,36, 8,93, 5,34, 5,34 Hz, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 121

Síntesis de (4*S*)-N5-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

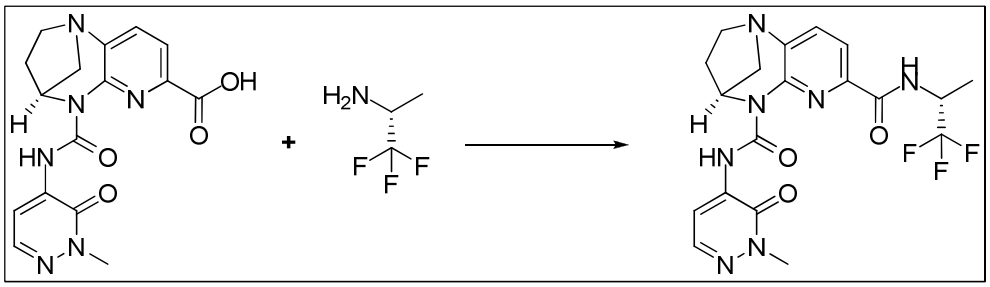


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 0,982 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (200 mg, 1,473 mmol), HATU (560 mg, 1,473 mmol) y DIPEA (0,686 ml, 3,93 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de elusión de TLC: EtOAc al 100 %; F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y el sólido resultante se filtró, se trituró con éter dietílico para proporcionar (4*S*)-N5-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (160 mg, 0,365 mmol, rendimiento del 37,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 438,13; $[M+H]^+$, T_r = 2,10 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,56 (s, 1H), 9,77 - 10,03 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,82 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 4,82 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,14 - 4,35 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,08 - 3,32 (m, 3H), 2,93 - 3,08 (m, 1H), 2,26 - 2,42 (m, 1H), 1,97 - 2,17 (m, 1H).

Ejemplo 122

Síntesis de (4*S*)-N5-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



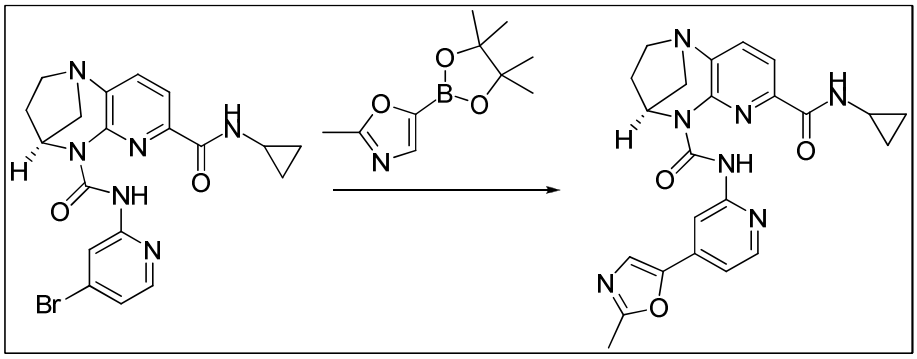
A una solución agitada de ácido (4S)-5-((2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-

il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 0,982 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (111 mg, 0,982 mmol), HATU (560 mg, 1,473 mmol), DIPEA (0,686 ml, 3,93 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de elusión de TLC: EtOAc al 100 %; F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y el sólido resultante se filtró, se trituró con éter dietílico para proporcionar (4*S*)-N5-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,551 mmol, rendimiento del 56,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 452,17 $[M+H]^+$, T_r = 2,24 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,55 (s, 1H), 9,60 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,03 - 8,18 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 4,82 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,12 (dd a, *J* = 16,33, 8,00 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,08 - 3,30 (m, 3H), 2,89 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 2,40 (m, 1H), 1,94 - 2,09 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 123

Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



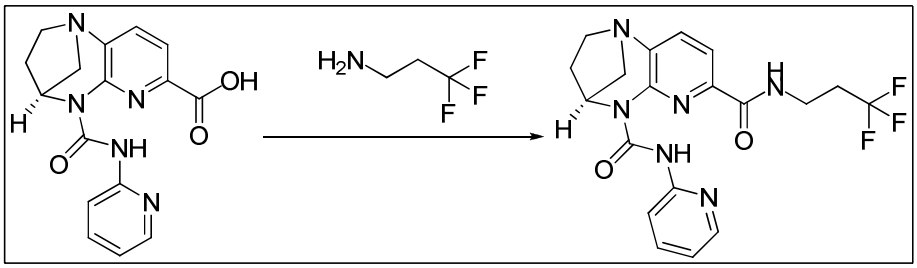
Una mezcla de (4*S*)-*N*5-(4-bromopiridin-2-il)-*N*7-ciclopropil-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,902 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (207 mg, 0,993 mmol) y acetato potásico (177 mg, 1,805 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml) se desgasificó purgando con argón y después se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (36,8 mg, 0,045 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 90 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a 28 ºC, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica

combinada se lavó con una solución de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 3 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (112 mg, 0,246 mmol, rendimiento del 27,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 446,15 $[M+H]^+$, Tr = 1,91 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,45 (s, 1H), 8,26 - 8,44 (m, 2H), 7,90 - 8,00 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,37 - 7,58 (m, 1H), 7,17 - 7,20 (m, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 3,00 - 3,16 (m, 3H), 2,51 - 2,63 (m, 3H), 2,21 - 2,47 (m, 1H), 1,98 - 2,17 (m, 1H), 0,79 - 1,00 (m, 4H).

Ejemplo 124

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(3,3,3-trifluoropropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

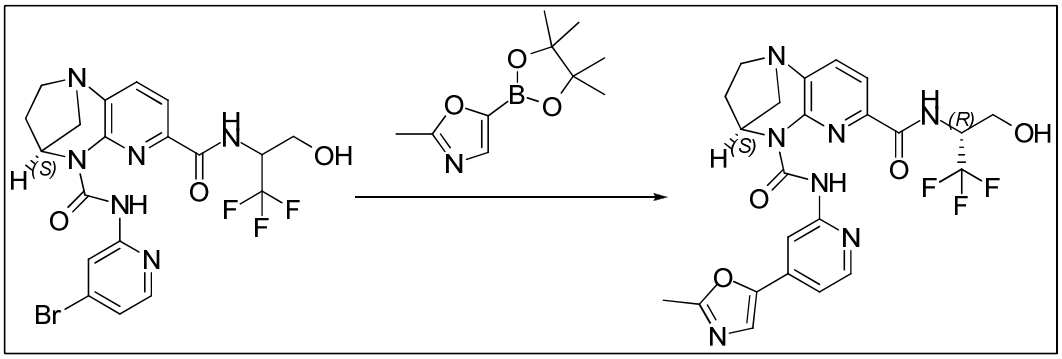


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (10 g, 30,7 mmol) en DMF (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (16,11 ml, 92 mmol), HATU (23,38 g, 61,5 mmol) y 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (4,17 g, 36,9 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. valor de F_r: 0,4). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y el sólido formado se filtró, se lavó con agua (50 ml) y se secó para dar el producto deseado (6 g). El producto se recogió en 150 ml de etanol y se calentó a 80 ºC durante 30 min, y se añadió un eliminador de paladio (SilicaMets DMT, 3 g), lentamente a 80 ºC, y se agitó durante 3 h más. La suspensión de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(3,3,3-trifluoropropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (4,6 g, 10,90 mmol, rendimiento del 35,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (*m/z*): 421,13 $[M+H]^+$, Tr = 1,75 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,57 (s, 1H), 8,31 - 8,56 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,17 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,54 Hz, 1H), 6,93 - 7,14 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,76 - 3,88 (m, 2H), 3,08 - 3,32 (m, 3H), 2,95 - 3,08 (m, 1H), 2,59 (ct, *J* = 10,72, 7,26 Hz, 2H), 2,20 - 2,44 (m, 1H), 1,93 - 2,18 (m, 1H).

Ejemplo 125

Síntesis de ((4S)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



Una mezcla de (4*S*)-*N*5-(4-bromopiridin-2-il)-*N*7-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (650 mg, 1,261 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (290 mg, 1,388 mmol) y acetato potásico (248 mg, 2,52 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó purgando con argón durante 30 min. Después, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (51,5 mg, 0,063 mmol) y se calentó a 90 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 5 % en DCM) para dar el compuesto deseado en forma de mezclas diastereoméricas. Los diastereómeros se separaron por purificación de SFC quiral (Columna: Lux Cellulose-2 HHhHHh (250 x 30) mm, 5 u, % de CO_2: 50,0 %, % de codisolvente: 50,0 % (DEA al 0,5 % en MeOH), Flujo total: 90,0 g/min, Contrapresión: 100 bar, UV: 269 nm, Tiempo de pila: 9,0 min, Carga/iny.: 36,0 mg, Solubilidad: MeOH+Acetonitrilo+THF, Detalles del

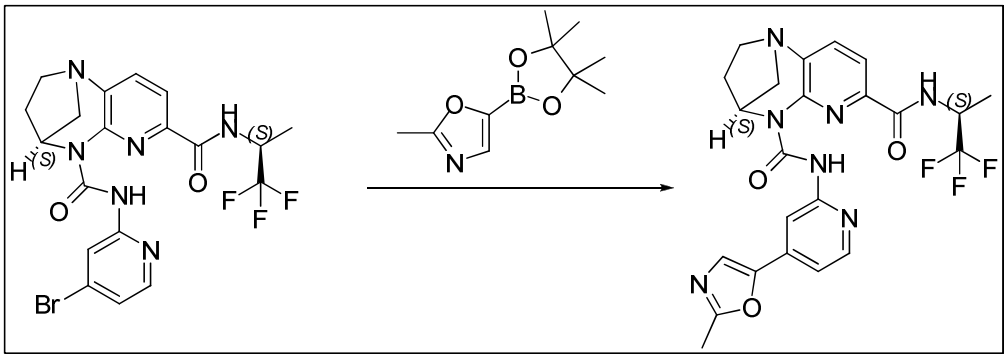
instrumento: Thar SFC - 200) para proporcionar dos diastereómero individuales y el Pico 1 se comparó con un compuesto auténtico y se determinó la estereoquímica absoluta.

Pico 1: Se obtuvo (4*S*)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (90 mg, 0,173 mmol, rendimiento del 13,75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 518,12 $[M+H]^+$, Tr = 1,92 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,52 (s, 1H), 8,42 - 8,62 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 5,37, 0,77 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H), 7,62 (d a, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* = 6,14, 3,29 Hz, 1H), 4,77 - 5,05 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 5,92 Hz, 2H), 3,09 - 3,32 (m, 3H), 2,92 - 3,09 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,21 - 2,46 (m, 1H), 1,98 - 2,12 (m, 1H).

Ejemplo 126

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



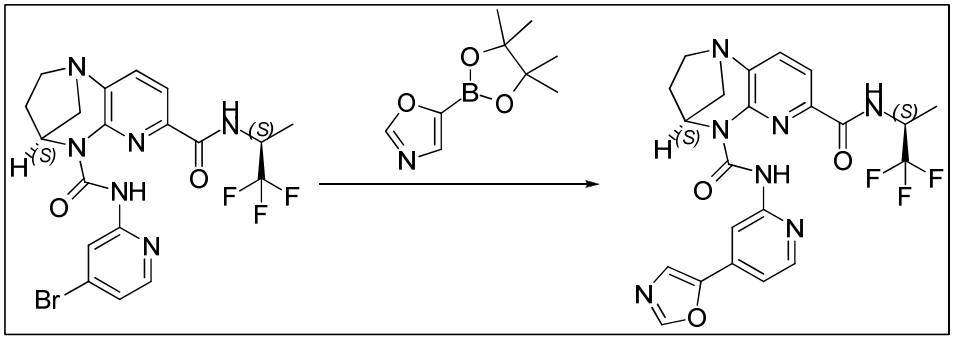
Una mezcla de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (450 mg, 0,901 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (264 mg, 1,262 mmol) y acetato potásico (221 mg, 2,253 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml) se desgasificó purgando con argón durante 30 min. Después, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (73,6 mg, 0,090 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un residuo en bruto.

El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 3 % en DCM) para dar el compuesto puro deseado en forma de un sólido. El producto se recogió en 15 ml de etanol y se calentó a 80 ºC durante 30 min, y se añadió un eliminador de paladio (SilicaMets DMT, 0,5 g) lentamente a 80 ºC y se agitó durante 3 h más. La suspensión de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar (4*S*)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (160 mg, 0,318 mmol, rendimiento del 35,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 502,14 $[M+H]^+$, Tr = 1,91 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,35 (s, 1H), 8,34 - 8,47 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,83 - 8,09 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,43 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,08 (dc, *J* = 16,91, 7,37 Hz, 1H), 3,09 - 3,33 (m, 3H), 2,94 - 3,09 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,21 - 2,47 (m, 1H), 1,94 - 2,20 (m, 1H), 1,53 - 1,62 (m, 3H)

Ejemplo 127

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



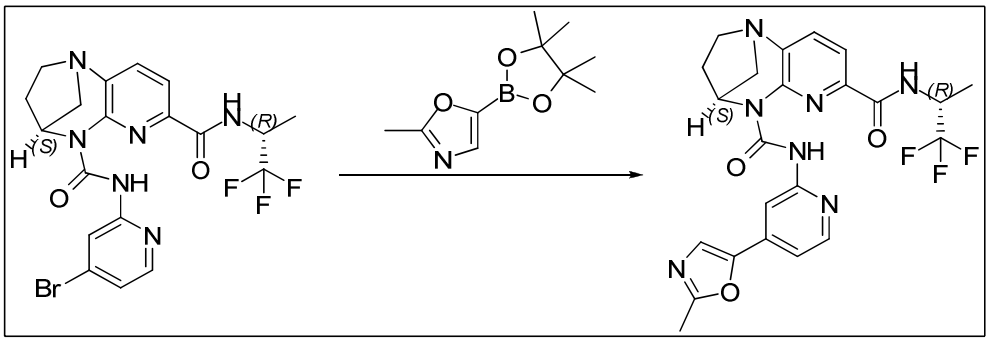
Una mezcla de (4*S*)-*N*5-(4-bromopiridin-2-il)-*N*7-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (450 mg, 0,901 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (246 mg, 1,262 mmol) y acetato potásico (221 mg, 2,253 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml) se desgasificó purgando con argón durante 15 min. Después, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (73,6 mg, 0,090 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se calentó a 90 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de

etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 3 % en DCM) para el producto deseado en forma de un sólido. El producto se recogió en 15 ml de etanol y se calentó a 80 ºC durante 30 min, y se añadió un eliminador de paladio (SilicaMets DMT, 0,5 g), lentamente a 80 ºC y se agitó durante 3 h más. La suspensión de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar (4*S*)-*N*5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (162 mg, 0,330 mmol, rendimiento del 36,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 488,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,21 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,38 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 0,66 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,91 - 8,01 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 5,69 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,99 - 5,16 (m, 1H), 3,10 - 3,33 (m, 3H), 2,95 - 3,09 (m, 1H), 2,22 - 2,42 (m, 1H), 1,99 - 2,20 (m, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 3H).

Ejemplo 128

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

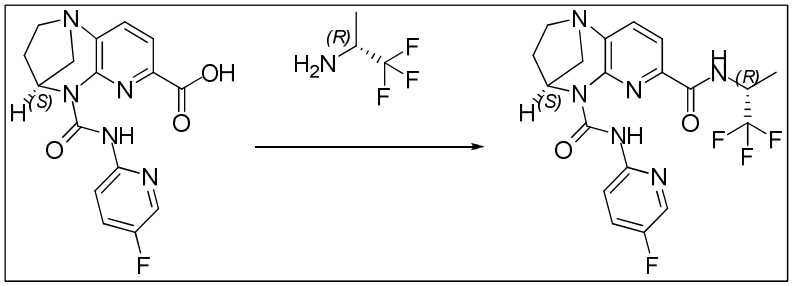


Una mezcla de (4*S*)-*N*5-(4-bromopiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,801 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (184 mg, 0,881 mmol) y acetato potásico (157 mg, 1,602 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml) se desgasificó purgando con argón durante 15 min. Después, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (32,7 mg, 0,040 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se calentó a 90 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,4). La

mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash usando una columna de gel de sílice, metanol al 3 % en DCM) para dar (4*S*)-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (115 mg, 0,227 mmol, rendimiento del 28,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 502,14 $[M+H]^+$, Tr = 2,25 min.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,34 (s, 1H), 8,34 - 8,48 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,86 - 8,10 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 5,66 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,07 (dc, *J* = 16,96, 7,35 Hz, 1H), 3,09 - 3,33 (m, 3H), 2,94 - 3,09 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,25 - 2,48 (m, 1H), 2,03 - 2,22 (m, 1H), 1,52 - 1,65 (m, 3H).

Ejemplo 129

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-fluoropiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



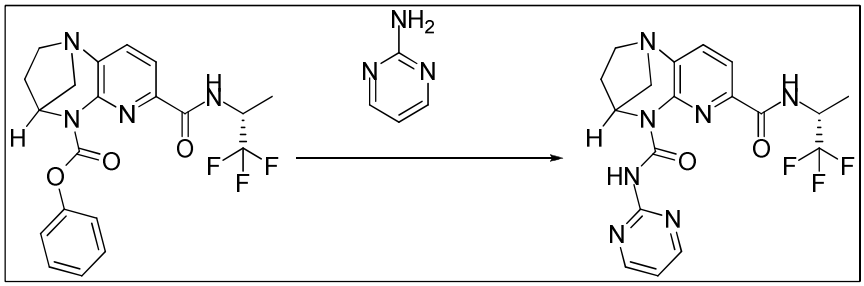
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-etanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (8,6 g, 25,05 mmol) en DMF (150 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (13,13 ml, 75 mmol), HATU (19,05 g, 50,1 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (3,40 g, 30,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. (Eluyente de TLC: metanol al 10 % en DCM, Fr: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (300 ml) y el sólido resultante se filtró, se secó y se trituró con éter dietílico (2 x 100 ml) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(5-fluoropiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (7,8 g, 17,71 mmol, rendimiento del 70,7 %) en forma de un sólido de

color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 439,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,38 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,23 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 9,10, 4,06 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,84 (d a, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,36 - 7,59 (m, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,95 - 5,16 (m, 1H), 3,07 - 3,32 (m, 3H), 2,95 - 3,07 (m, 1H), 2,20 - 2,40 (m, 1H), 1,96 - 2,19 (m, 1H), 1,43 - 1,64 (m, 3H).

Ejemplo 130

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(pirimidin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



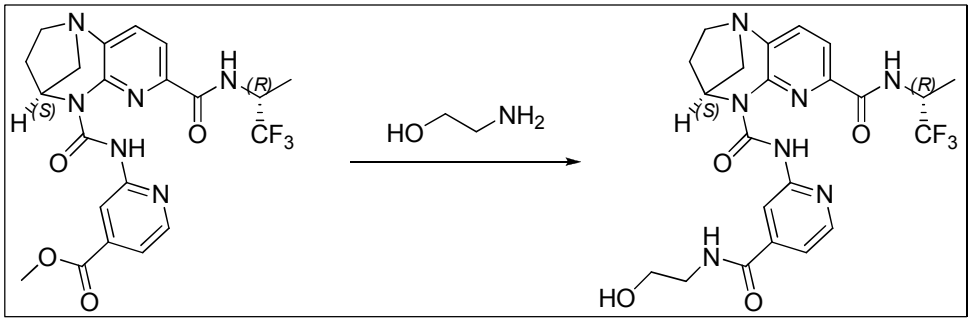
A una solución agitada de pirimidin-2-amina (3,68 g, 38,7 mmol) en THF (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC se añadió LiHMDS (44,0 ml, 44,0 mmol), gota a gota, y se agitó durante 30 min, después se añadió 7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (7,4 g, 17,60 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a TA durante 6 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 80 % en éter de petróleo, Fr: 0,1; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 60 % en éter de petróleo) para proporcionar la (4*S*)-*N*5-(pirimidin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (4,2 g, 9,94 mmol, rendimiento del 56,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (m/z): 422,18 $[M+H]^+$, Tr = 1,75 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,61 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,82 Hz, 2H), 7,97 (m, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,89 (d a, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,70 (m, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 4,93 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,94 - 5,14 (m, 1H), 3,08 - 3,29 (m, 3H), 2,94 - 3,07

(m, 1H), 2,34 (ddt, *J* = 14,33, 8,85, 5,51, 5,51 Hz, 1H), 2,00 - 2,17 (m, 1H), 1,48 - 1,65 (m, 3H).

Ejemplo 131

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

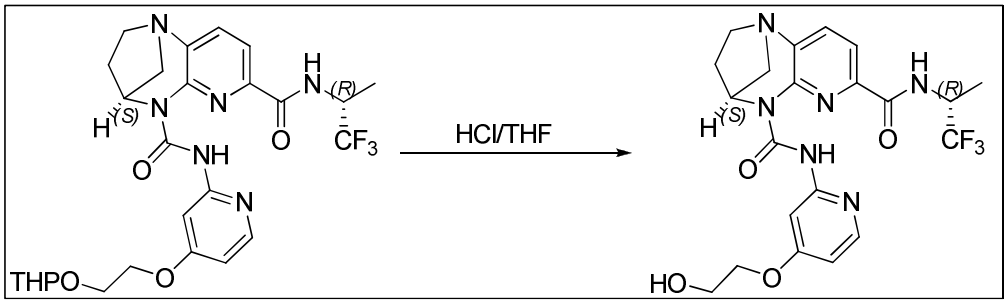


Se añadió etanolamina (1 ml, 0,418 mmol) a 2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo (200 mg, 0,418 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se agitó a 70 ºC durante 1 h.(Sistema de TLC: acetato de etilo puro, F*r*: 0,2). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml), el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (10 ml x 2) y *n*-pentano (10 ml x 2) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (151 mg, 0,295 mmol, rendimiento del 70,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 508,20 $[M+H]^+$, Tr = 1,74 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,43 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 5,26, 1,53 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 6,58 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,06 (dc, *J* = 16,77, 7,34 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,04 Hz, 2H), 3,66 (c, *J* = 5,48 Hz, 2H), 3,28 -3,21 (m, 2H), 3,15 - 3,10 (m, 1H), 3,06 - 3,01 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,33 (ddt, *J* = 14,39, 9,07, 5,37, 5,37 Hz, 1H), 2,07 (dt, *J* = 14,41, 6,93 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 132

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

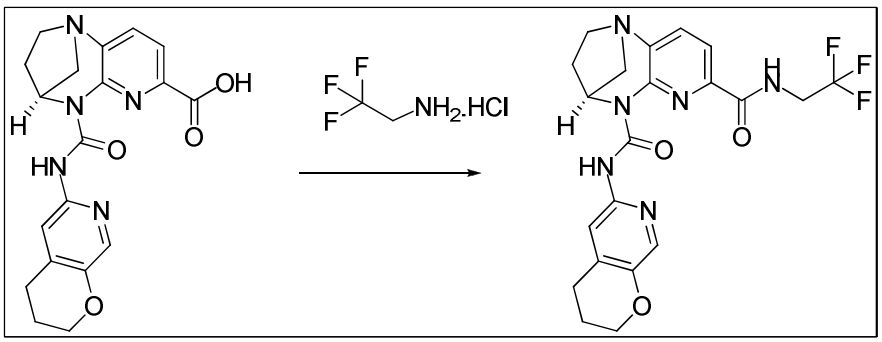


A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-il)-*N*7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (200 mg, 0,354 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió HCl (1 ml, 32,9 mmol) a 0 ºC, después se agitó a 28 ºC durante 1 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro, F*r*: 0,2). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (20 ml x 3) y n-pentano (10 ml x 2) para proporcionar la (4*S*)-*N*5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (130 mg, 0,271 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 481,14 $[M+H]^+$, Tr = 1,58 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,30 (s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 16,77, 7,34 Hz, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 4,03 - 3,98 (m, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 3,15 -3,10 (m, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 1H), 2,38 -2,28 (m, 1H), 2,11 -2,01 (m, 1H), 1,98 (t, *J* = 6,25 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 133

Síntesis de (4*S*)-N5-(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

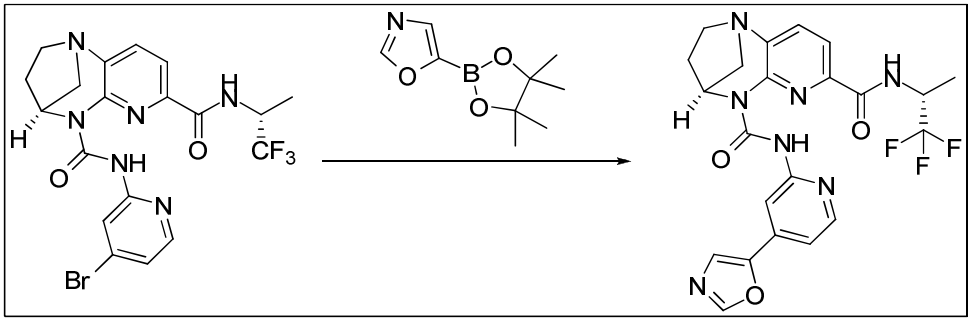


A una solución de ácido (4*S*)-5-((3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (200 mg, 0,524 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC se añadió HATU (299 mg, 0,787 mmol), DIPEA (0,275 ml, 1,573 mmol) y se agitó durante 10 min, después se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (142 mg, 1,049 mmol) a 0 ºC, la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,5). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) para dar un precipitado de color amarillo pálido. El sólido precipitado se filtró, se secó y se trituró con éter dietílico (5 ml) para obtener (4*S*)-N5-(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (156 mg, 0,329 mmol, rendimiento del 62,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 463,07 $[M+H]^+$, Tr = 2,17 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,36 (s, 1H), 8,53 (t a, *J* = 6,25 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,29 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,08 - 4,32 (m, 4H), 3,17 - 3,31 (m, 2H), 3,09 - 3,16 (m, 1H), 3,04 - 3,01 (d, *J* = 3,07 Hz, 1H), 2,78 - 2,89 (m, 2H), 2,25 - 2,39 (m, 1H), 1,96 - 2,13 (m, 3H)

Ejemplo 134

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



Una mezcla de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (450 mg, 0,901 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (267 mg, 1,352 mmol) en 1,4-Dioxano (20 ml), agua (2,5 ml), se desgasificó durante 20 min. Después, se añadió acetato potásico (265 mg, 2,70 mmol) seguido de $PdCl_2$(dppf) (100 mg, 0,137 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua

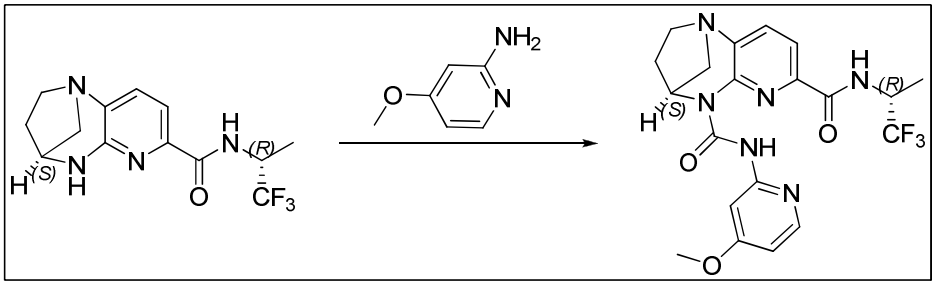
(20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluyendo con 2,5 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (81 mg, 0,166 mmol, rendimiento del 18,37 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (m/z): 488,1 $[M+H]^+$, Tr = 2,19 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,37 (s, 1H), 8,42 - 8,49 (m, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 7,87 - 8,10 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,12 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,07 (dc, *J* = 16,83, 7,47 Hz, 1H), 3,09 - 3,33 (m, 3H), 2,96 - 3,09 (m, 1H), 2,26 - 2,41 (m, 1H), 2,09 (dt, *J* = 14,25, 6,91 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 135

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-metoxipiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



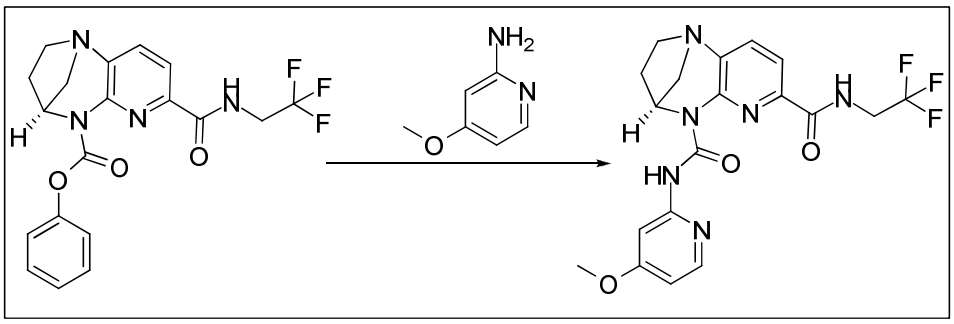
A una solución agitada de (4*S*)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (300 mg, 0,999 mmol) en THF (10 ml) se añadieron trietilamina (0,696 ml, 5,00 mmol) y trifosgeno (296 mg, 0,999 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió 4-metoxipiridin-2-amina (248 mg, 1,998 mmol) y se agitó a 70 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc; F*r*; 0,4, UV activo). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra, Eluyente: EtOAc al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-metoxipiridin-2-il)-N7-

((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (120 mg, 0,265 mmol, rendimiento del 26,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 451,09 $[M+H]^+$, T_r = 1,94 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,27 (s, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,58 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,14 - 4,97 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,28 3,17 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 136

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-metoxipiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

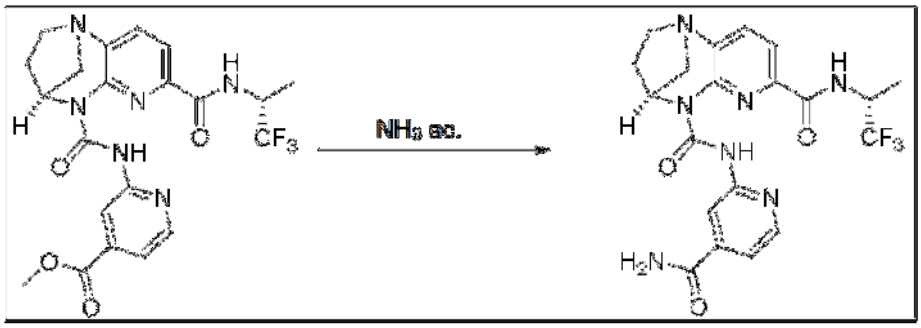


A una solución agitada de 4-metoxipiridin-2-amina (183 mg, 1,477 mmol) en THF (10 ml), a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió LiHMDS (1,477 ml, 2,95 mmol, solución 1 M en THF), gota a gota, y se agitó durante 30 min. Después, se añadió una solución de 7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (600 mg, 1,477 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a TA durante 6 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice, eluyente MeOH al 2 % en DCM) para obtener el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-metoxipiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (160 mg, 0,362 mmol, rendimiento del 24,51 %) en forma de un sólido de color blanquecino; CL-EM (*m/z*): 437,15 $[M+H]^+$; Tr = 1,76 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13,66 (s, 1H), 8,67 (t a, *J* = 6,14 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,62 - 7,71 (m, 2H), 6,56 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,08 - 4,30 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,18 - 3,31 (m, 2H), 3,13 (d a, *J* = 12,06 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 12,17, 3,18 Hz, 1H), 2,21 - 2,43 (m, 1H), 1,96 - 2,18 (m, 1H).

Ejemplo 137

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-carbamoilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

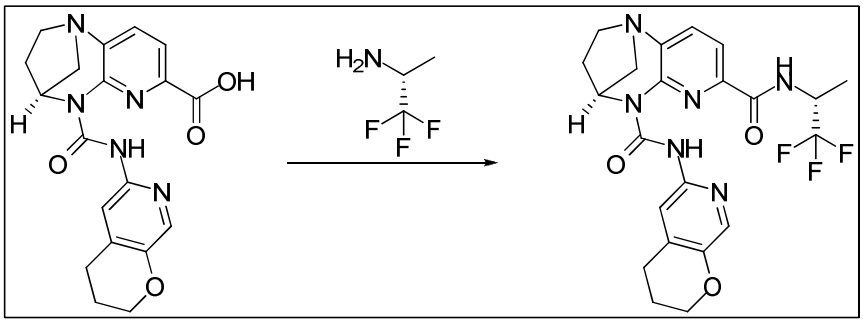


Se añadió amoniaco ac. (2 ml, 0,627 mmol) a 2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido) isonicotinato de metilo (300 mg, 0,627 mmol) en un tubo cerrado herméticamente a TA, después se agitó a 70 ºC durante 16 h (reacción pura) (Sistema de TLC: acetato de etilo puro; F*r*: 0,1). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyente: acetato de etilo al 90 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-carbamoilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (103 mg, 0,222 mmol, rendimiento del 35,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 464,08 $[M+H]^+$, Tr = 1,80 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,44 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,15, 1,64 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,64 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 2H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,07 (dt, *J* = 14,14, 6,96 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 138

Síntesis de (4*S*)-N5-(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

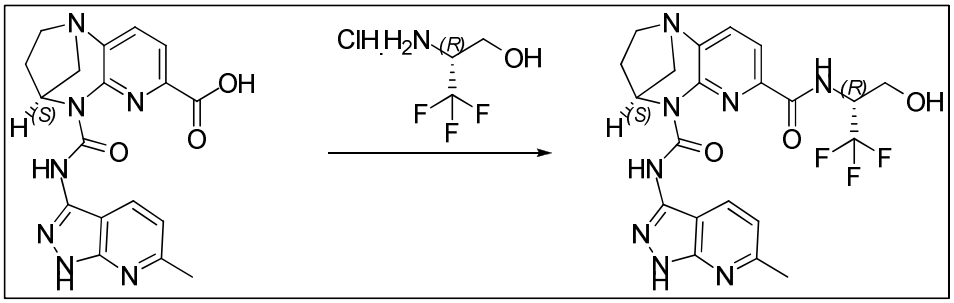


A una solución de ácido (4*S*)-5-((3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (200 mg, 0,524 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC se añadió HATU (239 mg, 0,629 mmol), DIPEA (0,275 ml, 1,573 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (89 mg, 0,787 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) para dar un precipitado de color amarillo pálido. El sólido precipitado se filtró, se secó y se trituró con éter dietílico (5 ml) para obtener (4*S*)-N5-(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (52 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 20,42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z): 477,3 $[M+H]^+$, Tr = 2,36 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,01 (s, 1H), 7,97 (d a, *J* = 9,21 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 5,04 (dc, *J* = 16,94, 7,44 Hz, 1H), 4,16 - 4,26 (m, 2H), 3,16 - 3,30 (m, 2H), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 2,98 - 3,05 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,58 Hz, 2H), 2,25 - 2,39 (m, 1H), 1,98 - 2,13 (m, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H)

Ejemplo 139

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

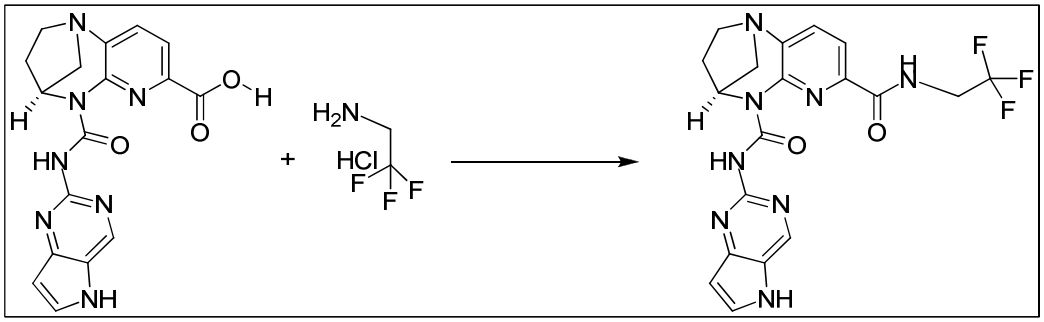


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (650 mg, 1,713 mmol) en DMF (20 ml) a 0 ºC se añadió HATU (1954 mg, 5,14 mmol), DIPEA (0,898 ml, 5,14 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió (*R*)-2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (332 mg, 2,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM. F_r: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 35 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, eluyendo con 2,5 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar (4*S*)-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (122 mg, 0,248 mmol, rendimiento del 14,50 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z): 491 $[M+H]^+$, Tr = 1,72 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,00 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,54 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* = 6,25 Hz, 1H), 4,69 - 4,85 (m, 1H), 3,83 (t, *J* = 6,25 Hz, 2H), 3,06 - 3,27 (m, 3H), 2,84 - 3,05 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,20 - 2,47 (m, 1H), 1,97 (dt, *J* = 13,76, 7,04 Hz, 1H).

Ejemplo 140

Síntesis de (4*S*)-N5-(5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

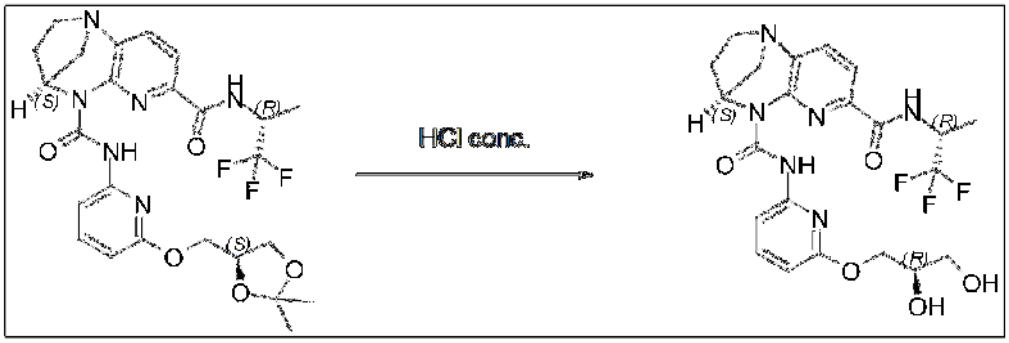


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,095 mmol), en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (223 mg, 1,642 mmol), HATU (624 mg, 1,642 mmol), DIPEA (0,956 ml, 5,47 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %, F*r*: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en DCM (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Usando cromatografía en columna C-18 Grace, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; eluida en B al 20 % en A). Posteriormente, las fracciones se concentraron y el residuo se basificó con $NaHCO_3$ saturado, después se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar (4*S*)-N5-(5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida pura (160 mg, 0,357 mmol, rendimiento del 32,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 447,16 $[M+H]^+$, T_r = 1,46 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,52 - 13,23 (m, 1H), 11,72 (s a, 1H), 9,05 - 8,73 (m, 2H), 7,88 (t, *J* = 2,74 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 6,49 (s a, 1H), 5,42 (dd, *J* = 5,92, 2,85 Hz, 1H), 4,48 - 4,25 (m, 2H), 3,25 - 3,04 (m, 3H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H)

Ejemplo 141

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(6-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

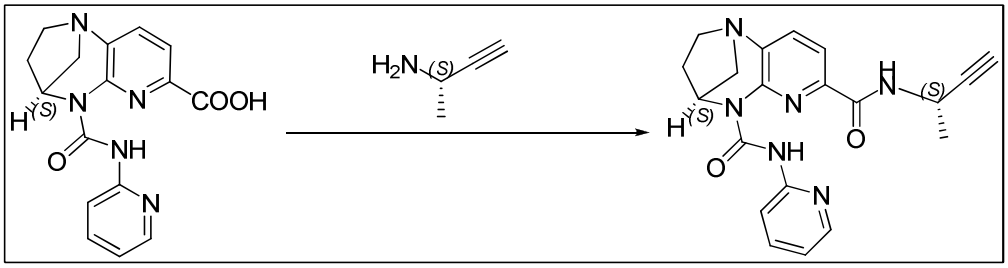


A una suspensión de (4*S*)-*N*5-(6-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (0,23 g, 0,418 mmol) en metanol (8 ml) a 0 ºC, se añadió HCl (1,2 ml, 39,5 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. (Sistema de TLC: metanol al 10 % en DCM. Valor de Fr: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo con 8 % de MeOH en CH_2Cl_2), el compuesto se purificó adicionalmente por HPLC prep. (Columna: XBridge C 18 (75 x 4,6 mm, 3,5 µ), Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 5 mM, B: CAN; Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 9/98, 12/98, 12,1/5, 15/5; Temp. de la Columna: ambiente, Caudal: 0,8 ml/min) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(6-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (93 mg, 0,181 mmol, rendimiento del 43,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 511,2 $[M+H]^+$, Tr = 1,70 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,56 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,89 Hz, 2H), 6,54 - 6,37 (m, 1H), 5,46 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 4,91 - 4,73 (m, 2H), 4,54 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,25 - 4,04 (m, 2H), 3,76 (dc, *J* = 10,55, 5,40 Hz, 1H), 3,43 (tc, *J* = 10,82, 5,57 Hz, 2H), 3,22 - 2,99 (m, 3H), 3,05 - 2,83 (m, 1H), 2,33 - 2,09 (m, 1H), 1,90 (dt, *J* = 14,25, 7,13 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 142

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*S*)-but-3-in-2-il)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

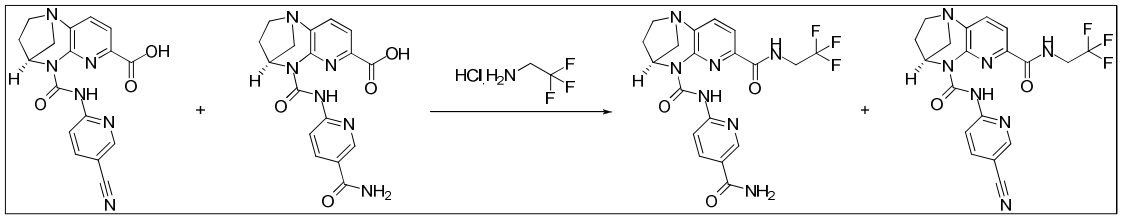


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol), DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en DMF (5 ml) se añadió (*S*)-but-3-in-2-amina (106 mg, 1,537 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. a temperatura ambiente (TLC: MeOH al 5 % \DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (12 g (Reveleris) fase normal, Eluyente: metanol al 3 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-((*S*)-but-3-in-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (102 mg, 0,270 mmol, rendimiento del 17,59 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 377,26 $[M+H]^+$. T_r = 1,93 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,31 (s, 1H), 8,23 - 8,48 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,86 (td, *J* = 7,89, 1,97 Hz, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 7,23, 4,93, 0,99 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,93 - 5,07 (m, 1H), 3,04 - 3,25 (m, 4H), 2,88 - 3,02 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,78, 9,89, 5,92, 3,73 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,65, 6,88 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H)

Ejemplo 143

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-carbamoilpiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



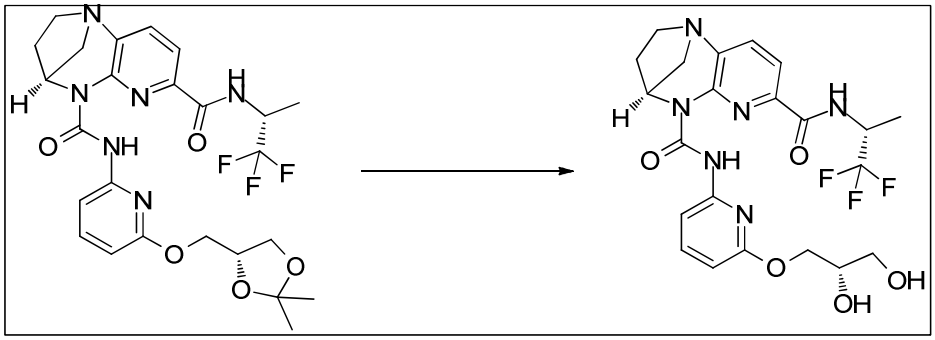
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-

1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (2,5 g, 7,14 mmol) y ácido (4*S*)-5-((5-carbamoilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (40 ml) se añadió HATU (4,07 g, 10,70 mmol) y TEA (2,98 ml, 21,41 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 0 ºC durante 15 min. Después, se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (1,451 g, 10,70 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min, el sólido se filtró, que se retiró por precipitado y se secó bien para obtener una mezcla de compuestos en bruto. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice malla 100-200 y el punto superior se eluyó con MeOH al 3 % en DCM) para obtener una mezcla con una pureza del 90 %, que se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de sílice: malla 230-400, Eluyente: MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar un sólido de color pardo pálido, que se lavó con etanol y *n*-pentano para proporcionar el producto deseado, (4S)-N5-(5-carbamoilpiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (420 mg, 0,918 mmol, rendimiento del 12,87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 450,15 $[M+H]^+$. T_r = 1,66 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,54 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H), 8,66 (t, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,77, 2,19 Hz, 1H), 8,16 - 7,92 (m, 2H), 7,86 - 7,67 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H), 5,44 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 2H), 3,27 - 3,06 (m, 3H), 3,04 - 2,83 (m, 1H), 2,34 - 2,17 (m, 1H), 2,10 - 1,85 (m, 1H).

Ejemplo 144

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



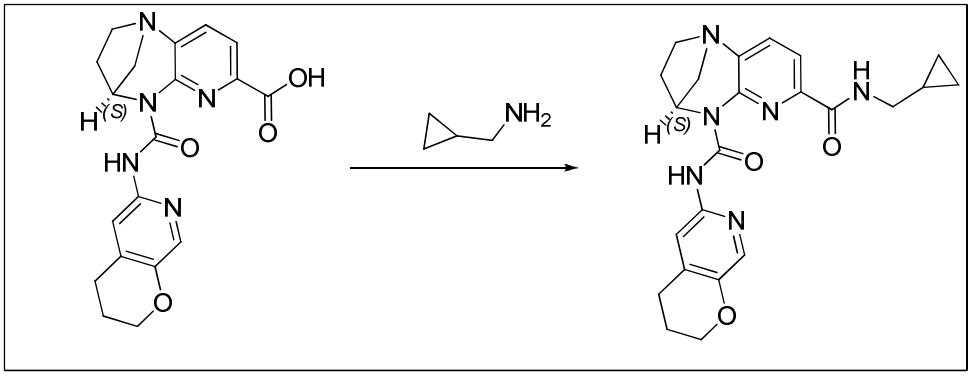
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(6-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-

il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (0,48 g, 0,872 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (1,2 ml, 0,872 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200: Eluyente: MeOH al 5 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(6-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (230 mg, 0,438 mmol, rendimiento del 50,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 511,27 $[M+H]^+$, T_r = 1,80 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,58 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 4,91- 4,73 (m, 2H), 4,55 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 10,96, 4,60 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 10,85, 6,25 Hz, 1H), 3,87 - 3,67 (m, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,22 - 3,01 (m, 3H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 2,30 - 2,14 (m, 1H), 2,01 - 1,80 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 145

Síntesis de (4*S*)-N7-(ciclopropilmetil)-N5-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



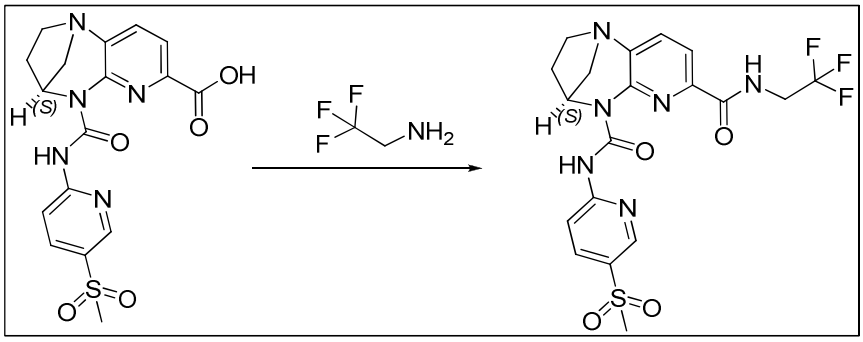
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (190 mg, 0,498 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC se añadió HATU (284 mg, 0,747 mmol), DIPEA (0,261 ml, 1,495 mmol) y se siguió de ciclopropil metanamina (70,9 mg,

0,996 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,4; UV activo). A la mezcla de reacción se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) y el sólido resultante se filtró, se secó para obtener un sólido de color blanquecino. El compuesto obtenido se trituró en éter dietílico (5 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar (4*S*)-N7-(ciclopropilmetil)-N5-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (83 mg, 0,186 mmol, rendimiento del 37,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 435,27 $[M+H]^+$, T_r = 2,31 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,28 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,82 - 7,93 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,09 - 4,25 (m, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 2H), 3,16 - 3,32 (m, 2H), 3,09 - 3,15 (m, 1H), 2,97 - 3,05 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,47 Hz, 2H), 2,31 (cd, *J* = 9,76, 4,71 Hz, 1H), 1,98 - 2,12 (m, 3H), 1,15 - 1,29 (m, 1H), 0,45 - 0,55 (m, 2H), 0,29 - 0,38 (m, 2H).

Ejemplo 146

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

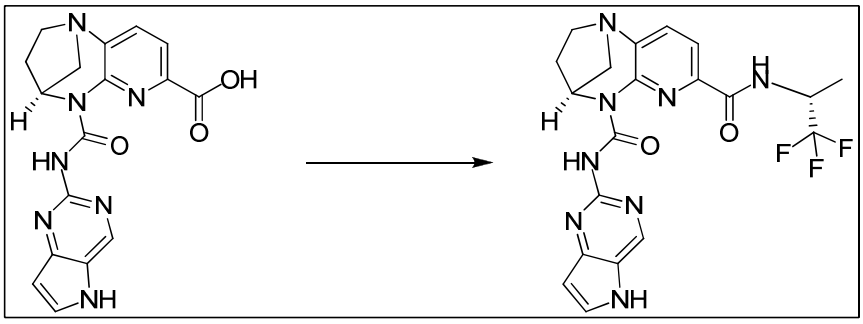


A una solución agitada de ácido 4(*S*)-5-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (750 mg, 1,859 mmol), en DMF (5 ml) a 0 ºC se añadió DIPEA (0,325 ml, 1,859 mmol), HATU (1414 mg, 3,72 mmol) y se agitó durante 20 min. Después, se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (184 mg, 1,859 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,5; UV activo). A la mezcla de reacción se añadió agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge [250 x 30 mm, 1 u]; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.); Fase

móvil B: acetonitrilo: metanol (1:1); Método: T/%de B = 0/50, 14/50, 14,5/100, 19/100, 19,5/50; Flujo: 25 ml/min; Solubilidad: ACN+THF+ H_2O) para proporcionar (4S)-N5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (190 mg, 0,391 mmol, rendimiento del 21,05 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 485,11 $[M+H]^+$, T_r = 1,93 min. **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,6 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 8,57 - 8,68 (m, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 1H), 8,21 (d a, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,75 (c, *J* = 7,82 Hz, 2H), 5,45 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,30 (d a, *J* = 9,65 Hz, 2H), 3,29 (s a, 3H), 3,07 - 3,24 (m, 3H), 2,95 - 3,04 (m, 1H), 2,16 - 2,32 (m, 1H), 1,90 - 2,02 (m, 1H)

Ejemplo 147

Síntesis de (4*S*)-N5-(5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



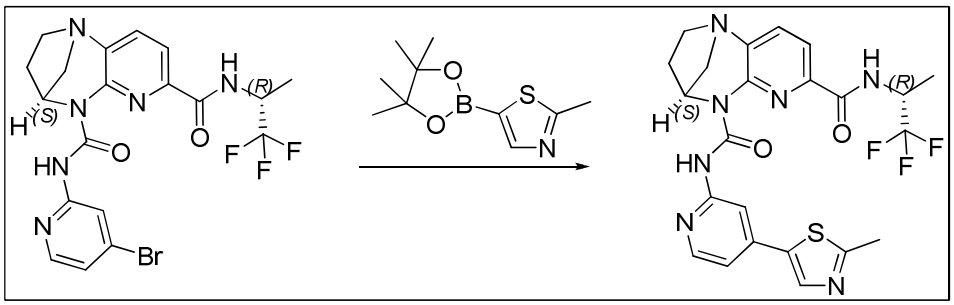
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,369 mmol), en DMF (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (232 mg, 2,053 mmol), HATU (781 mg, 2,053 mmol), DIPEA (1,195 ml, 6,84 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %, F*r*: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Usando cromatografía en columna C-18 Grace, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; eluida en B al 22 % en A). Posteriormente, las fracciones se concentraron y el residuo se basificó con $NaHCO_3$ saturado, después se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar (4*S*)-N5-(5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-

metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida pura (278 mg, 0,600 mmol, rendimiento del 43,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 461,13 $[M+H]^+$, T_r = 1,53 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,37 (s, 1H), 10,31 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,05 (d a, *J* = 9,21 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 2,85 Hz, 1H), 6,57 (s a, 1H), 5,76 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 5,15 - 5,02 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,08 (dt, *J* = 14,36, 7,29 Hz, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 3H)

Ejemplo 148

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(2-metiltiazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



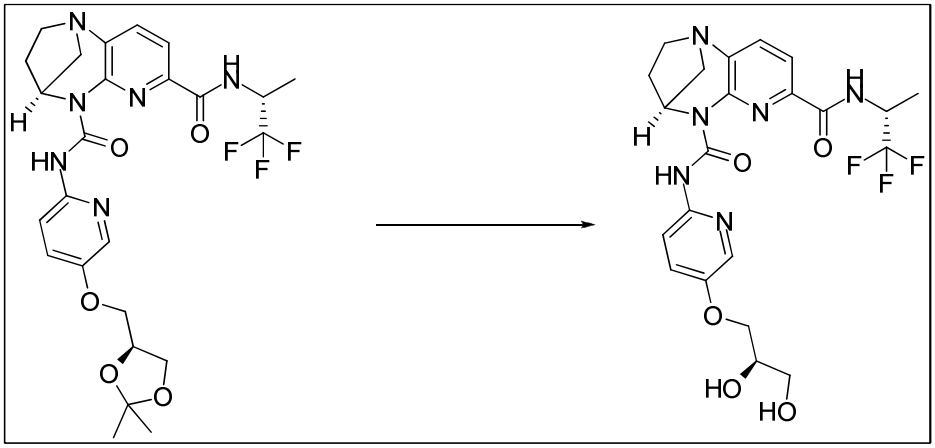
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (350 mg, 0,701 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (237 mg, 1,052 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (2 ml) se añadió fosfato potásico dibásico (366 mg, 2,103 mmol), se añadió diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (33,4 mg, 0,070 mmol) y se desgasificó con argón durante 15 min. Después, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (15 mg, 0,016 mmol) y la mezcla resultante se agitó en microondas a 100 ºC durante 1 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,4; UV activo). La reacción se enfrió a TA, se añadió (120 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C 18(75 x 4,6 mm, 3,5 µ); Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 5 mM, B: CAN; Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 9/98, 12/98, 12,1/5, 15/5; Temp. de la Columna: Ambiente; Caudal: 0,8ml/min; Diluyente: CAN). Las fracciones puras se recogieron, se concentraron y el precipitado se filtró y se

secó para proporcionar (4S)-N5-(4-(2-metiltiazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (60 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 16,48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 518,12 $[M+H]^+$, T_r = 2,41 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,10 (s, 1H), 8,18 - 8,30 (m, 4H), 7,71 - 7,80 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 1H), 5,49 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,91 - 5,04 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,95 - 3,03 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,17 - 2,31 (m, 1H), 1,91 - 2,05 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 149

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



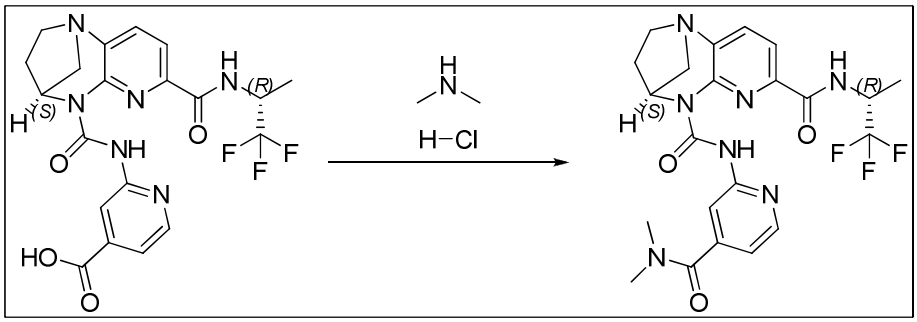
A una solución de (4*S*)-N5-(5-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (330 mg, 0,599 mmol) en THF (10 ml) se añadió HCl ac. (1 ml, 32,9 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 %, Valor de Fr: 0,1). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con una solución ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml), se secó al vacío para proporcionar (4*S*)-N5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (195 mg, 0,379 mmol, rendimiento del 63,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 511,21,

Tr = 1,68 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,08 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,21 Hz, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 3H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,99, 3,07 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 5,11 - 4,98 (m, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 3H), 3,91 - 3,73 (m, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,06 (dt, *J* = 14,14, 6,96 Hz, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 3H).

Ejemplo 150

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(dimetilcarbamoil)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



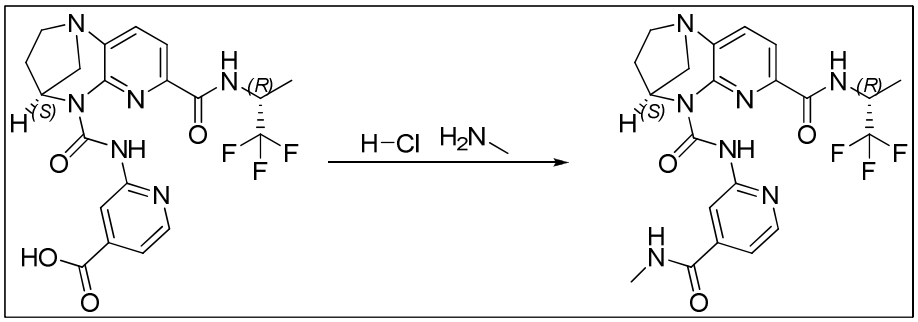
A una suspensión de ácido 2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotínico (200 mg, 0,431 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,376 ml, 2,153 mmol), seguido de hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (328 mg, 0,861 mmol) e hidrocloruro de dimetilamina (88 mg, 1,077 mmol) a temperatura ambiente, después se agitó a la misma temperatura durante 16 h (Sistema de TLC: acetato de etilo puro: F*r*: 0,1; UV activo). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice: malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-(dimetilcarbamoil)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (138 mg, 0,280 mmol, rendimiento del 65,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 492,27 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,97 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,36 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 8,19 - 8,17

(m, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,04, 1,53 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,06 (dc, *J* = 16,77, 7,34 Hz, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,15 - 3,10 (m, 4H), 3,06 - 2,98 (m, 4H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 151

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(metilcarbamoil)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



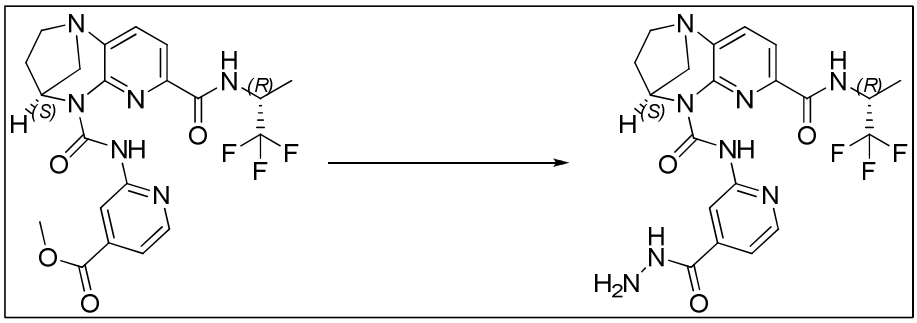
A una suspensión de ácido 2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotínico (200 mg, 0,431 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadieron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,376 ml, 2,153 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (328 mg, 0,861 mmol) e hidrocloruro de metanamina (72,7 mg, 1,077 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro: F*r*: 0,1; UV activo). El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 80 % en *n*-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-(metilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (55 mg, 0,114 mmol, rendimiento del 26,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 478,23 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,90 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,42 (s, 1H), 8,41 -8,35 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 5,04, 1,53 Hz, 1H), 6,37 (s a, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,06 (dt, *J* = 9,37, 7,37 Hz, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 3,02 (m, 4H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,07 (dt, *J* =

14,20, 6,82 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 152

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



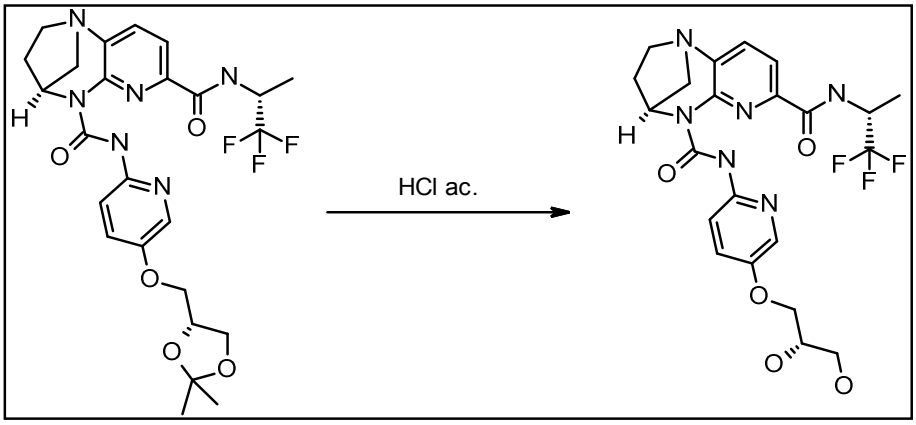
A un sólido de 2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo (200 mg, 0,418 mmol) se añadió hidrato de hidrazina (3 ml, 96 mmol) a temperatura ambiente en un tubo cerrado herméticamente y se agitó a 50 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro; F*r*: 0,1; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml), después se repartió entre agua enfriada con hielo (20 ml) y acetato de etilo (15 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice; malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 90 % en hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (184 mg, 0,381 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 479,17 $[M+H]^+$, Tr = 1,71 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 5,26, 1,53 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,06 (dt, *J* = 9,48, 7,32 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 2,34 (ddt, *J* = 14,31, 8,88, 5,51, 5,51 Hz, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 153

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-

dicarboxamida

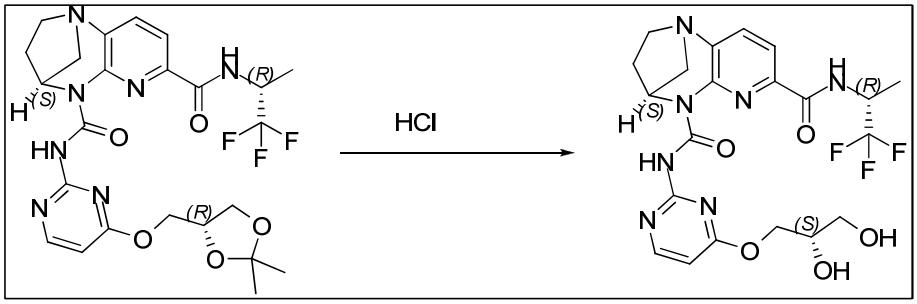


A una solución de (4*S*)-*N*5-(5-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,727 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió ácido clorhídrico (1 ml, 32,9 mmol) a 0 ºC, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro; F*r*: 0,1; UV activo). El disolvente se retiró a presión reducida y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, el sólido obtenido se filtró y se lavó con *n*-pentano (10 ml x 3) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(5-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (256 mg, 0,500 mmol, rendimiento del 68,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 511,17 $[M+H]^+$, Tr = 1,70 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,09 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* = 9,10, 2,96 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,10, 2,96 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,05 (dc, *J* = 16,85, 7,39 Hz, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 3H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 3,14 - 2,99 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 4,38 Hz, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 154

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

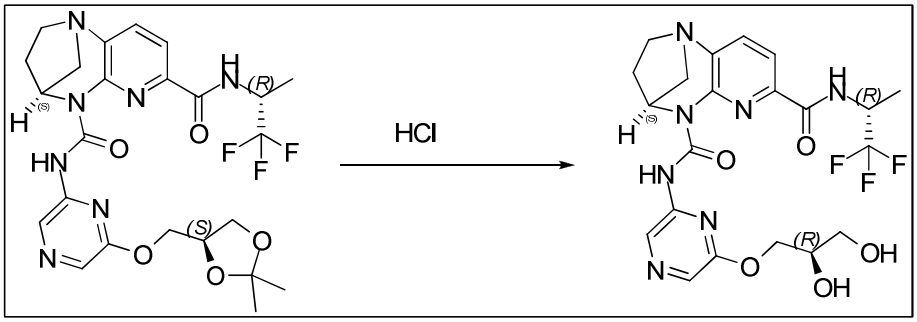


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (0,320 g, 0,580 mmol) en metanol (10 ml) a 0 ºC se añadió ácido clorhídrico (1 ml, 0,580 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2x20 ml) y se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200: Eluyente: MeOH al 5 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (102 mg, 0,191 mmol, rendimiento del 32,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 512,22 $[M+H]^+$, T_r = 1,59 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,11 (s, 1H), 8,44 - 8,17 (m, 2H), 7,78 - 7,60 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 5,08 - 4,82 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H), 4,45 - 4,26 (m, 2H), 3,82 (dd, *J* = 10,08, 5,04 Hz, 1H), 3,56 - 3,32 (m, 2H), 3,04 (s, 1H), 3,23 - 2,85 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,94 (dt, *J* = 13,76, 7,04 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H), 1,24 (s, 1H).

Ejemplo 155

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

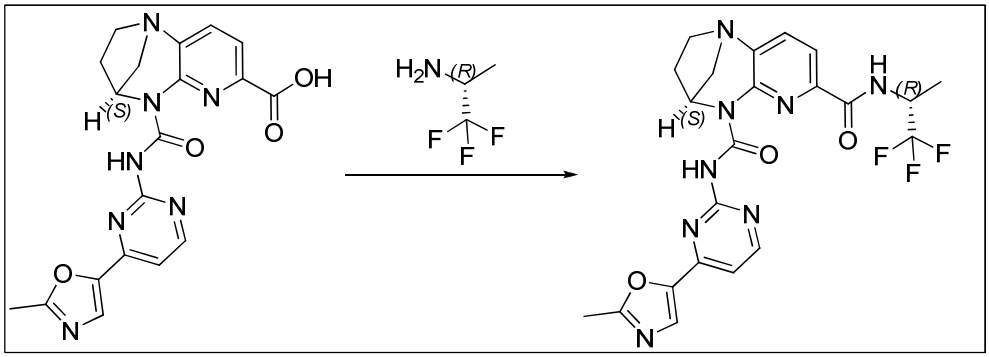


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(6-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (0,4 g, 0,725 mmol) en metanol (15 ml) a 0 ºC se añadió ácido clorhídrico (1,2 ml, 0,725 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente; MeOH al 5 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(6-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (168 mg, 0,324 mmol, rendimiento del 44,7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 512,22 $[M+H]^+$, T_r = 1,56 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,80 (s, 1H), 8,94 - 8,73 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,79 - 7,47 (m, 2H), 5,56 - 5,38 (m, 1H), 4,98 - 4,71 (m, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,38 - 4,16 (m, 2H), 3,88 - 3,68 (m, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 3,22 - 3,02 (m, 3H), 2,97 (dd, *J* = 12,17, 3,18 Hz, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 1H), 2,02 - 1,75 (m, 1H), 1,54 - 1,08 (m, 3H).

Ejemplo 156

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

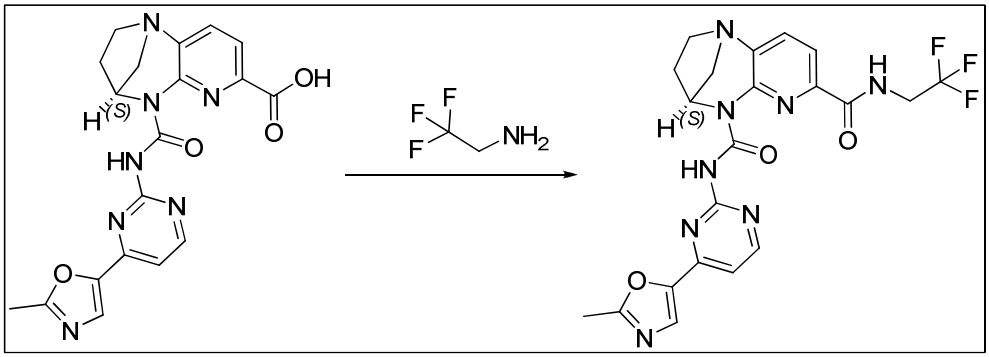


A una solución agitada de ácido 4(*S*)-5-((4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (240 mg, 0,589 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC se añadió HATU (448 mg, 1,178 mmol) y DIPEA (0,309 ml, 1,767 mmol) y se agitó durante 10 min, después se añadió (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (100 mg, 0,884 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 4 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,3; UV activo). A la mezcla de reacción se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice y se eluyó en MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (50 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 16,65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 503,14 $[M+H]^+$, T_r = 1,89min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,57 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,83 - 7,93 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 5,73 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,07 (dt, *J* = 9,26, 7,43 Hz, 1H), 3,17 - 3,37 (m, 2H), 2,96 - 3,16 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,23 - 2,48 (m, 1H), 2,00 - 2,17 (m, 1H), 1,47 - 1,64 (m, 3H).

Ejemplo 157

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

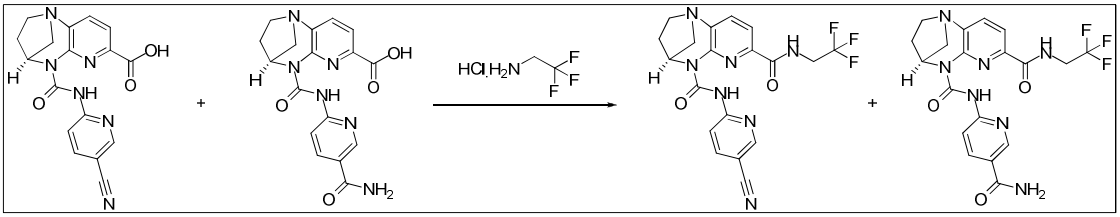


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (240 mg, 0,589 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC se añadió HATU (448 mg, 1,178 mmol) y DIPEA (0,309 ml, 1,767 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (88 mg, 0,884 mmol) a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 4 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,3; UV activo). A la mezcla de reacción se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice y se eluyó en MeOH al 5 % en DCM) para obtener el compuesto deseado. El producto deseado se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (44 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 15,14 %) en forma de un sólido de color blanquecino. . CLEM (*m/z*): 489,14 $[M+H]^+$, T_r = 1,78 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,86 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 8,31 (t a, *J* = 6,14 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,10 - 7,25 (m, 1H), 5,71 (dd, *J* = 5,59, 2,96 Hz, 1H), 4,12 - 4,31 (m, 2H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 3,01 - 3,15 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,22 - 2,49 (m, 1H), 2,08 (dt, *J* = 14,85, 7,37 Hz, 1H).

Ejemplo 158

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-cianopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



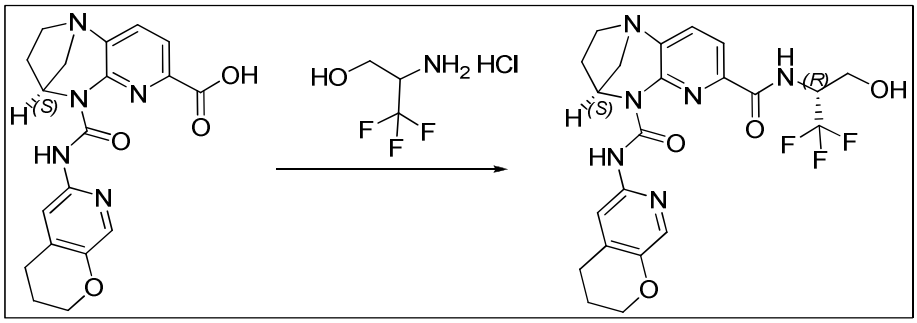
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-cianopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (2,5 g, 7,14 mmol) y ácido (4*S*)-5-((5-carbamoilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin e-7-carboxílico en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (40 ml) se añadió HATU (4,07 g, 10,70 mmol) y TEA (2,98 ml, 21,41 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 0 ºC durante 15 min. Después, se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (1,451 g, 10,70 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 %/DCM, valor de F_r: 0,5, UV activo). Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se agitó durante 10 min, se filtró, el sólido precipitó y se secó bien para obtener una mezcla de compuestos en bruto. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice malla 100-200 y el punto superior se eluyó con MeOH al 3 % en DCM) para obtener una mezcla con una pureza del 90 %, que se purificó de nuevo por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de sílice: malla 230-400, Eluyente: MeOH al 3 % en DCM) para obtener el compuesto no polar en forma de un semisólido de color amarillo pálido, que se lavó con etanol (10 ml) y *n*-pentano (10 ml) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(5-cianopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (230 mg, 0,528 mmol, rendimiento del 7,41 %) (**N36561-77-A3**) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 432,11 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,14.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,66 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,58 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,77, 2,19 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,76 (c, *J* = 7,89 Hz, 2H), 5,43 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 2H), 3,28 - 3,06 (m, 3H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,24 (dddd, *J* = 13,73, 9,78, 5,86, 3,73 Hz, 1H), 1,96 (dt, *J* = 13,98, 7,15 Hz, 1H).

Ejemplo 159

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)-3,4-

dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



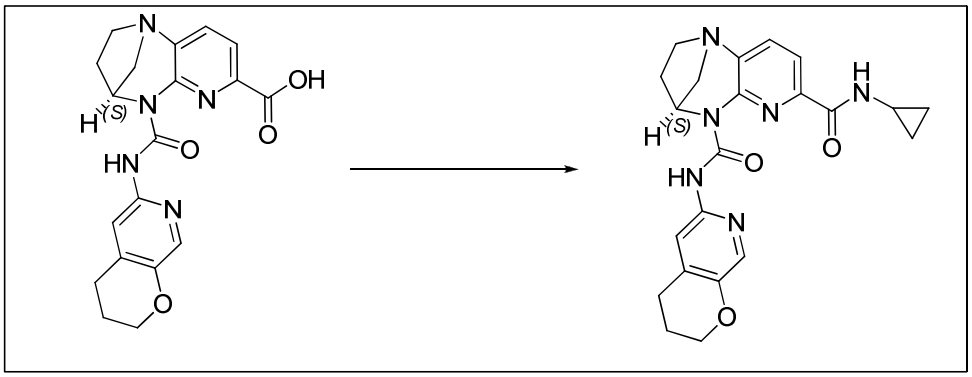
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (190 mg, 0,498 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC se añadió HATU (284 mg, 0,747 mmol) y DIPEA (0,261 ml, 1,495 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió hidrocloruro de 2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (124 mg, 0,747 mmol) a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,4; UV activo). Se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla diastereomérica en bruto, en forma de un sólido de color pardo claro. Los diaestereoisómeros se separaron por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice y se eluyó en MeOH al 2 % en DCM), para proporcionar la (4*S*)-N5-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida deseada (40 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 15,61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. La estereoquímica absoluta en el centro de amina se confirmó con una muestra auténtica, el tiempo de retención de HPLC quiral es 2,46 min. [Columna: YMC AMYLOSE-C (4,6 x 250 mm), 5 um; Codisolvente: DEA al 0,5 % en METANOL; Flujo total: 4 g/mn; % de codisolvente: 40 %; Temperatura: 30 ºC; ABPR: 100 bar; UV: 265 nm] CLEM (*m/z*): 493,17 $[M+H]^+$, T_r = 1,99 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,61 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 6,14, 3,07 Hz, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,82 - 4,98 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 4,05 (s a, 2H), 3,07 - 3,32 (m, 3H), 2,95 - 3,05 (m, 1H), 2,77 - 2,91 (m, 2H), 2,24 - 2,41 (m, 1H), 1,95 - 2,14 (m, 3H)

Ejemplo 160

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)-3,4-

dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

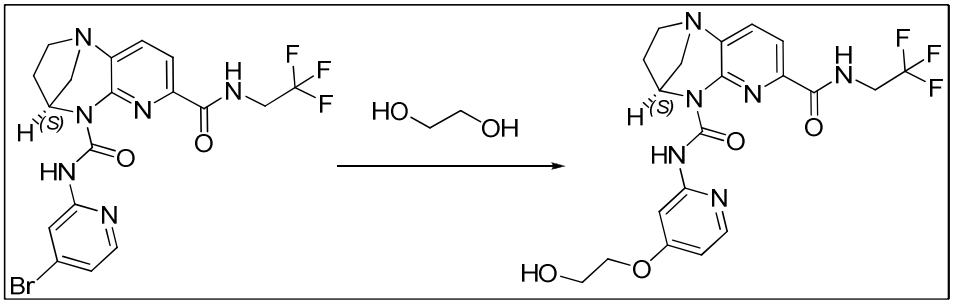


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (200 mg, 0,524 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC se añadió HATU (299 mg, 0,787 mmol) y DIPEA (0,275 ml, 1,573 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió ciclopropanamina (59,9 mg, 1,049 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,5; UV activo). Se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) a la mezcla de reacción anterior y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para obtener un sólido de color blanquecino. El sólido se trituró con éter dietílico (5 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (96 mg, 0,227 mmol, rendimiento del 43,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 421,17 $[M+H]^+$, T_r = 2,0 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,10 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,18 - 4,25 (m, 2H), 3,15 - 3,29 (m, 2H), 3,03 - 3,14 (m, 2H), 2,95 - 3,03 (m, 1H), 2,79 - 2,89 (m, 2H), 2,24 - 2,36 (m, 1H), 1,97 - 2,10 (m, 3H), 0,79 - 0,96 (m, 4H)

Ejemplo 161

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

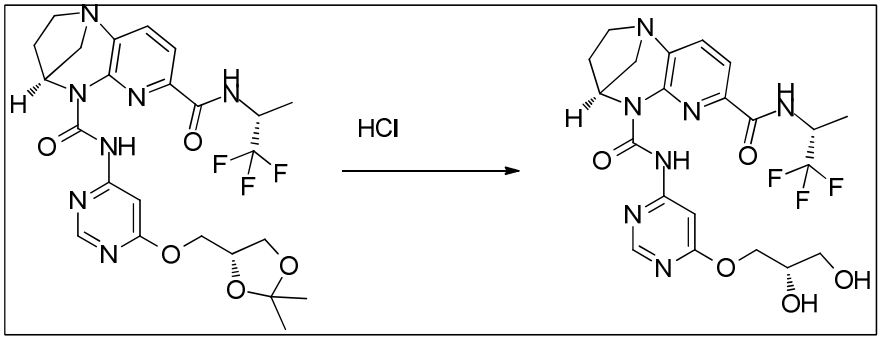


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (1 g, 2,061 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,295 g, 0,618 mmol) y etilenglicol (0,345 ml, 6,18 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 20 min. Después, se añadió fosfato potásico tribásico (1,077 g, 6,18 mmol), seguido de $Pd_2(dba)_3$ (0,189 g, 0,206 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,2; UV active). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, MeOH al 3 % en DCM), seguido de HPLC preparativa (Columna: Xbridge [150 x 19 mm, 5 u], Fase móvil A: bicarbonato de amonio ac. 10 mM; Fase móvil B: Acetonitrilo; Método: 0/10, 1/10, 10/50, 12,0/50, 12,1/100, 18/100, 18,1/10, 21/10; Flujo: 16ml/min; Solubilidad: ACN+THF+MeOH) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (135 mg, 0,287 mmol, rendimiento del 13,90 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 467,14 $[M+H]^+$, T_r = 1,49 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,67 (s, 1H), 8,64 (t a, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,71 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,11 - 4,30 (m, 4H), 3,92 - 4,08 (m, 2H), 3,08 - 3,31 (m, 3H), 2,94 - 3,08 (m, 1H), 2,20 - 2,39 (m, 1H), 1,92 - 2,12 (m, 2H)

Ejemplo 162

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

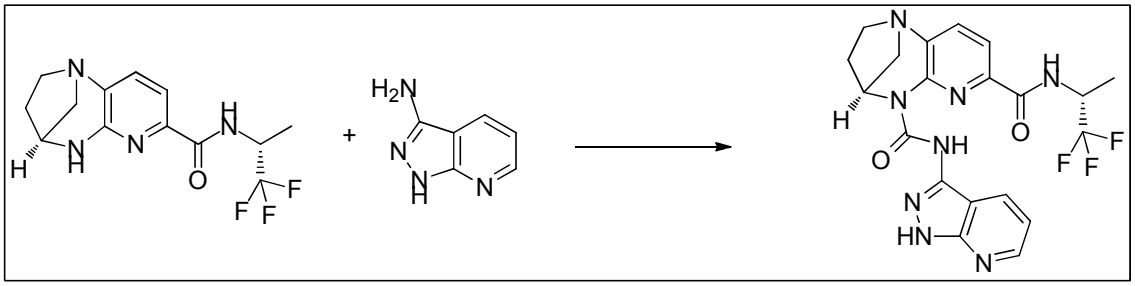


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(6-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (0,5 g, 0,907 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,1 ml, 0,907 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200: Eluyente: MeOH al 5 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(6-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (190 mg, 0,354 mmol, rendimiento del 39,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 512,26 $[M+H]^+$, T_r = 4,29 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,09 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,84 - 7,63 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 5,92, 2,85 Hz, 1H), 5,05 - 4,85 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 10,85, 4,06 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 10,85, 6,47 Hz, 1H), 3,88 - 3,72 (m, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 3,19 - 2,86 (m, 4H), 2,35 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,82 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 163

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

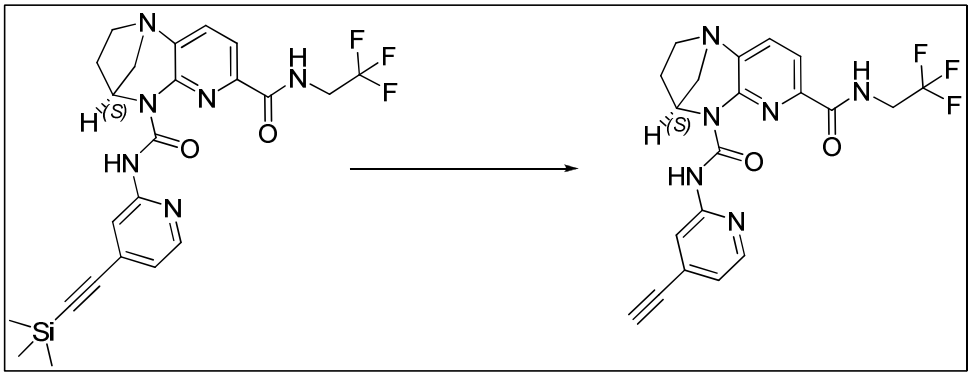


A una solución agitada de (4*S*)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (400 mg, 1,332 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió TEA (807 mg, 7,99 mmol) y trifosgeno (395 mg, 1,332 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió una solución de 1*H*-pirazolo [3, 4-*b*] piridin-3-amina (357 mg, 2,66 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a 70 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Valor de Fr: 0,5). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice malla 100-200, eluyendo con metanol al 3 % en DCM), seguido de HPLC preparativa (Columna: XBridge C 18 (75 x 4,6 mm, 3,5 µ), Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 5 mM; B: Acetonitrilo; Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 9/98, 12/98, 12,1/5, 15/5; Temp. de la Columna: Ambiente, Caudal: 0,8 ml/min, Diluyente: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (110 mg, 0,239 mmol, rendimiento del 61,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 461,13 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,78 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,21 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,61 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,42 - 8,56 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,22, 4,49 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,85 (dc, *J* = 15,62, 7,65 Hz, 1H), 3,07 - 3,25 (m, 3H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 2,15 - 2,34 (m, 1H), 1,97 (dt, *J* = 13,98, 6,93 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H)

Ejemplo 164

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-etinilpiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

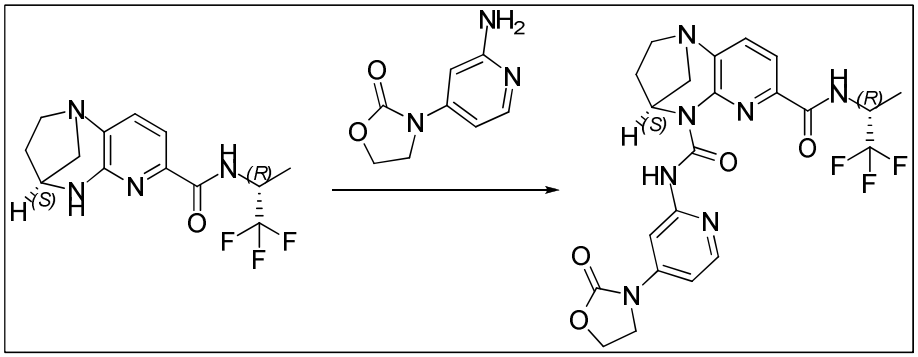


A una solución agitada de (4*S*)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-N5-(4-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (700 mg, 1,393 mmol) en metanol (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió fluoruro potásico (202 mg, 3,48 mmol) y se agitó durante 3 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 70 % en hexano: F_r-0,3; UV activo). El metanol se evaporó y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 50 % en Hexano) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-N5-(4-etinilpiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (170 mg, 0,392 mmol, rendimiento del 33,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 431,07 $[M+H]^+$, T_r = 2,33 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,66 (s, 1H), 8,44 (t a, *J* = 6,14 Hz, 1H), 8,09 - 8,31 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,04, 1,32 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,10 - 4,32 (m, 2H), 3,11 - 3,32 (m, 4H), 2,97 - 3,09 (m, 1H), 2,20 - 2,43 (m, 1H), 2,06 (dt, *J* = 14,31, 6,99 Hz, 1H).

Ejemplo 165

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro propan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

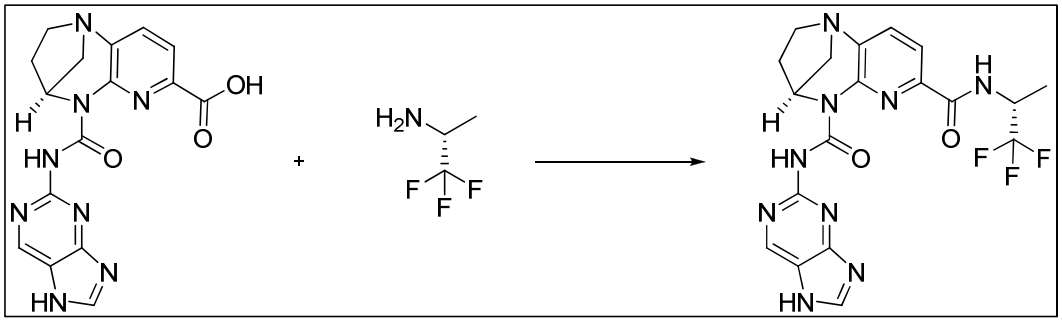


A una solución agitada de (4*S*)-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (300 mg, 0,999 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron TEA (0,696 ml, 5,00 mmol), seguido de trifosgeno (296 mg, 0,999 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. Después de 30 min, se añadió 3-(2-aminopiridin-4-il) oxazolidin-2-ona (269 mg, 1,499 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 ºC durante 24 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,3). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice de malla 100-200, Eluyente: MeOH al 4 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (38 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 7,45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 506,17 $[M+H]^+$, T_r = 1,97 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,07 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 8,25 - 8,07 (m, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,36 (dd, *J* = 5,81, 2,08 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 15,35, 7,45 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 8,00 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 7,89 Hz, 2H), 3,27 - 2,92 (m, 4H), 2,46-2,23 (m, 1H), 2,29- 2,11 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 166

Síntesis de (4*S*)-N5-(7*H*-purin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

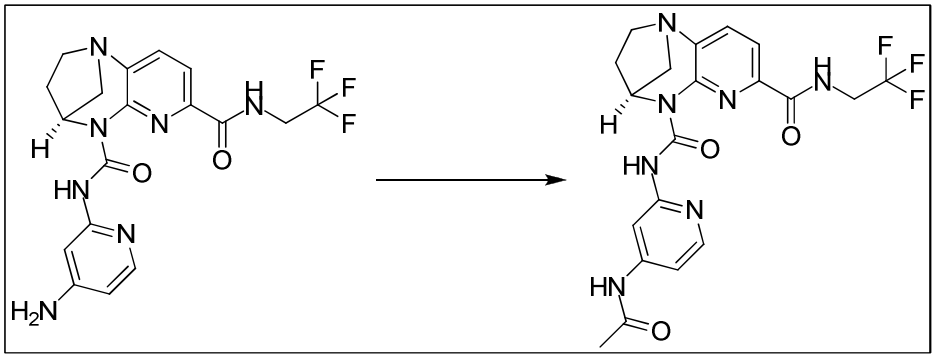


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((7*H*-purin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (120 mg, 0,328 mmol), HATU (187 mg, 0,491 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadieron DIPEA (0,229 ml, 1,310 mmol) y (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (37,0 mg, 0,328 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). Después, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por un sistema de purificación GRACE (columna inversa C-18, Eluyente: A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: MeOH) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(7H-purin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (75 mg, 0,162 mmol, rendimiento del 49,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 462,10 $[M+H]^+$; T_r = 1,55 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,95 (s, 1H), 13,75 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21 - 8,00 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 5,81, 2,74 Hz, 1H), 5,22 - 5,09 (m, 1H), 3,39 - 3,03 (m, 4H), 2,43 (td, *J* = 14,20, 5,59 Hz, 1H), 2,15 (dt, *J* = 14,25, 6,91 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 167

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-acetamidopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

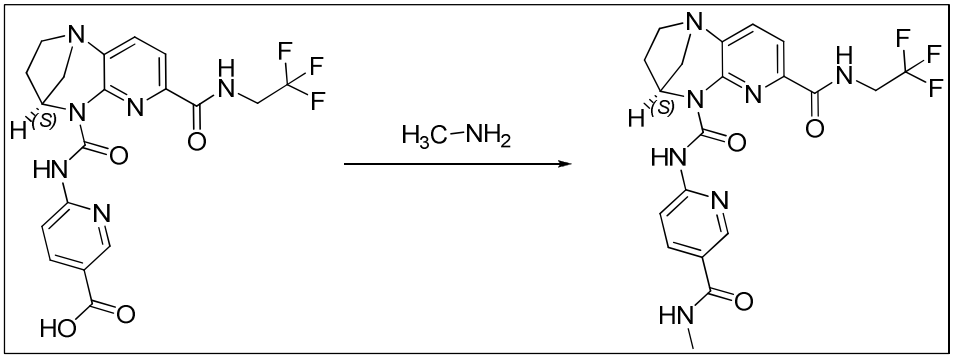


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-aminopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,949 mmol) en DCM (20 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió Ac_2O (0,448 ml, 4,75 mmol), Et_3N (0,794 ml, 5,70 mmol) y se agitó a TA durante 65 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM; Fr 0,2; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo en DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, eluyente: acetato de etilo al 80-85 % en hexano). Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-acetamidopiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (230 mg, 0,493 mmol, rendimiento del 51,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 464,15 $[M+H]^+$, T_r = 1,61 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,66 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,36 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,58 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 3,31 - 3,09 (m, 3H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 1H).

Ejemplo 168

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

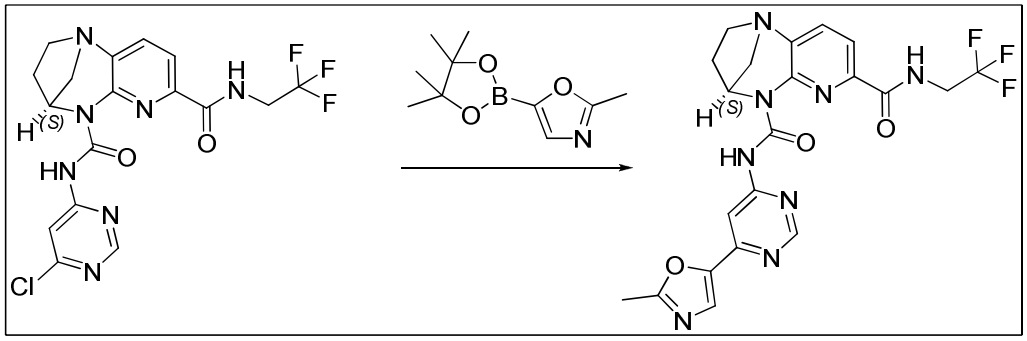


A una solución agitada de ácido 6-((4*S*)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)nicotínico (600 mg, 1,332 mmol), en DMF (5 ml) a 0 ºC se añadió DIPEA (0,233 ml, 1,332 mmol), HATU (1013 mg, 2,66 mmol) y se agitó durante 20 min. Se añadió metanamina (10 ml, 50,0 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), después la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, MeOH al 3 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar (4S)-N5-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (40 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 6,46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 464,15 $[M+H]^+$, T_r = 1,77 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,49 (s, 1H), 8,76 - 8,83 (m, 1H), 8,65 (t, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,48 (d a, *J* = 4,60 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,66, 2,30 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,77, 0,66 Hz, 1H), 7,71 - 7,81 (m, 2H), 5,44 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,24 - 4,38 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,95 - 3,03 (m, 1H), 2,80 (d, *J* = 4,38 Hz, 3H), 2,22 (s a, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 1H).

Ejemplo 169

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

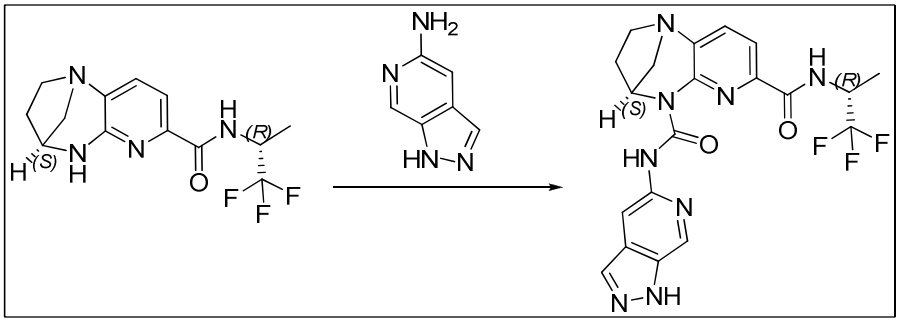


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(6-cloropirimidin-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,905 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (246 mg, 1,177 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) a TA se añadió acetato potásico (178 mg, 1,811 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 15 min con nitrógeno, después se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (73,9 mg, 0,091 mmol) y la reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (80 ml), después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice 100-200, usando MeOH al 3 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-N5-(6-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (110 mg, 0,222 mmol, rendimiento del 24,50 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 489,14 $[M+H]^+$, T_r = 1,97 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,52 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 8,64 (t a, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 7,65 - 7,88 (m, 3H), 5,43 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 4,27 (dt, *J* = 17,70, 8,58 Hz, 2H), 2,95 - 3,22 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,20 - 2,34 (m, 1H), 1,99 (dt, *J* = 13,70, 6,96 Hz, 1H).

Ejemplo 170

Síntesis de (4*S*)-N5-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

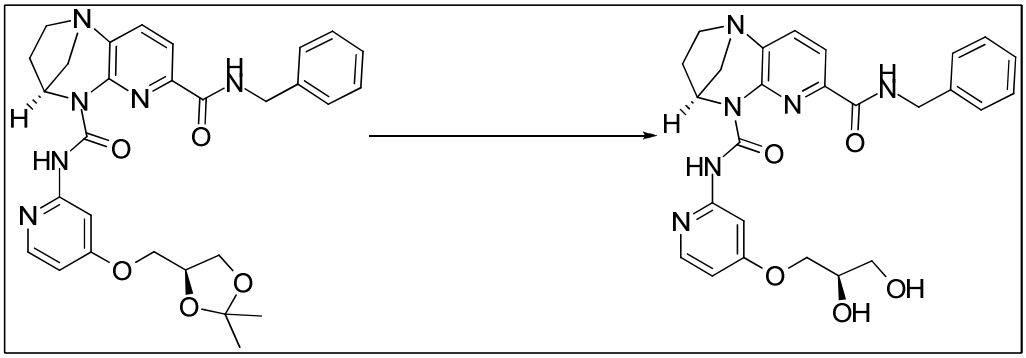


A una solución agitada de (4*S*)-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamida (0,3 g, 0,999 mmol) en THF (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió Et_3N (0,696 ml, 5,00 mmol), trifosgeno (0,296 g, 0,999 mmol) y se agitó durante 1 h. Después, se añadió 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-amina (0,335 g, 2,498 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra, eluyente: acetato de etilo al 70 % en hexano) para proporcionar (4*S*)-N5-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,085 g, 0,183 mmol, rendimiento del 18,33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 461,17, 10 $[M+H]^+$, T_r = 1,91 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,19 (s a, 1H), 10,12 - 10,67 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,83 - 8,24 (m, 3H), 7,68 (d a, *J* = 7,67 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,98 - 5,30 (m, 1H), 2,96 - 3,41 (m, 4H), 2,35 (d a, *J* = 5,48 Hz, 1H), 2,02 - 2,18 (m, 1H), 1,39 - 1,75 (m, 3H).

Ejemplo 171

Síntesis de (4*S*)-*N*7-bencil-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

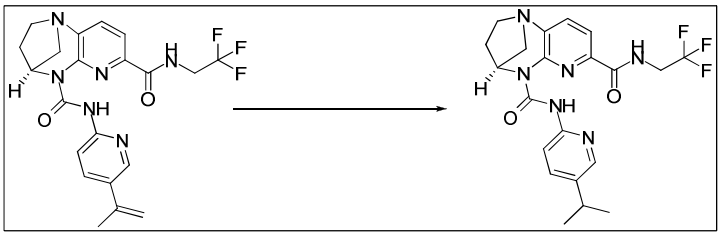


A una solución agitada de (4*S*)-N7-bencil-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (350 mg, 0,643 mmol) en metanol (10 ml) a TA se añadió HCl 2 M (0,5 ml, 1,000 mmol) y se agitó durante 3 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Valor de Fr: 0,2). La mezcla de reacción se concentró para retirar por completo el metanol y la mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó a alto vacío para obtener el producto deseado, (4*S*)-N7-bencil-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (142 mg, 0,276 mmol, rendimiento del 43,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 505,20 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,53 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,71 (s, 1H), 8,73 (t a, *J* = 5,81 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,55 - 7,76 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 7,23 Hz, 2H), 7,19 - 7,35 (m, 3H), 6,47 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,69 - 4,83 (m, 2H), 4,00 - 4,25 (m, 3H), 3,79 - 3,96 (m, 2H), 3,00 - 3,31 (m, 4H), 2,50-2,65 (m, 1H), 2,18 - 2,38 (m, 1H), 1,90 - 2,18 (m, 2H)

Ejemplo 172

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-isopropilpiridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



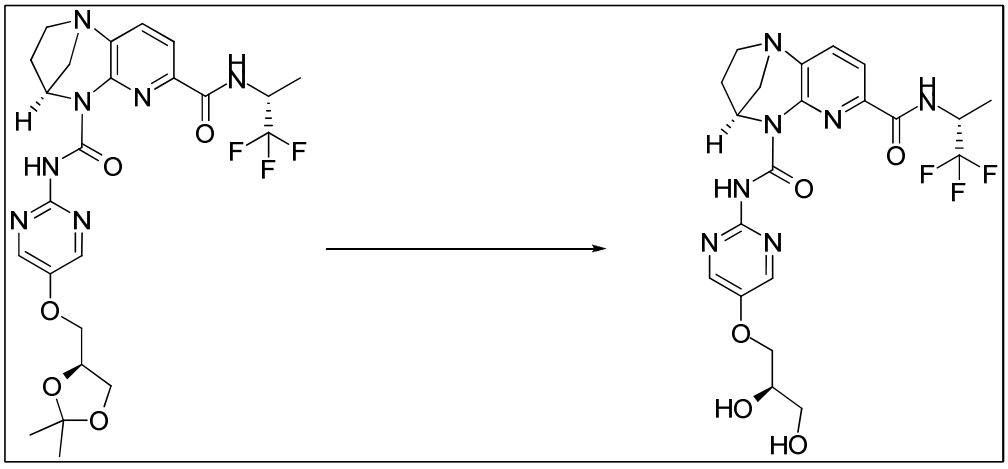
A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-

3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,896 mmol) en etanol (5 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 3 min, después se añadió Pd-C (95 mg, 0,090 mmol) en una condición de atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a TA durante 16 h. (sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. Valor de Fr 0,6). La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con etanol (30 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso de color pardo pálido. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (XTerra RP18 (250 x 19 mm, 10 u; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo; Método, B de %/tiempo: 0/60, 8,4/60,8, 5/100, 12,5/100, 12,6/60, 16/60; Flujo: 18ml/min; Solubilidad: Metanol+ ACN+THF) para proporcionar (4*S*)-N5-(5-isopropilpiridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (310 mg, 0,682 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 449,32 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,47 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,27 (s, 1H), 8,61 - 8,77 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,70 - 7,81 (m, 3H), 5,41 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,31 (d a, *J* = 8,99 Hz, 2H), 3,05 - 3,23 (m, 3H), 2,89 - 3,02 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 1H), 1,88 - 2,00 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,80 Hz, 6H).

Ejemplo 173

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



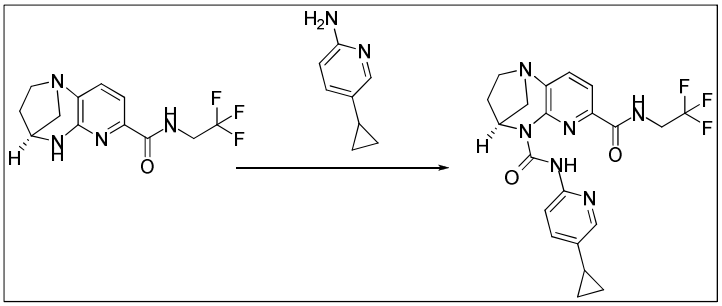
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(5-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-

il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,453 mmol) en metanol (50 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (0,567 ml, 6,80 mmol) y se agitó a TA durante 1 h (sistema eluyente de TLC: EtOAc al 100 %, *Fr* 0,4, UV activo). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico (hasta pH-8-9) y el sólido precipitado se filtró, se secó para proporcionar el producto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (5 ml) para proporcionar (4*S*)-N5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (153 mg, 0,298 mmol, rendimiento del 65,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 512,18 $[M+H]^+$, T_r = 1,55 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,45 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,79 (d a, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,52 - 7,73 (m, 1H), 5,70 (dd a, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,05 (dd a, *J* = 15,35, 8,11 Hz, 1H), 4,03 - 4,27 (m, 3H), 3,87 (d a, *J* = 3,73 Hz, 1H), 3,67 - 3,84 (m, 1H), 2,91 - 3,37 (m, 4H), 2,63 (d a, *J* = 3,73 Hz, 1H), 2,21 - 2,41 (m, 1H), 1,95 - 2,17 (m, 2H), 1,54 - 1,60 (m, 3H).

Ejemplo 174

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



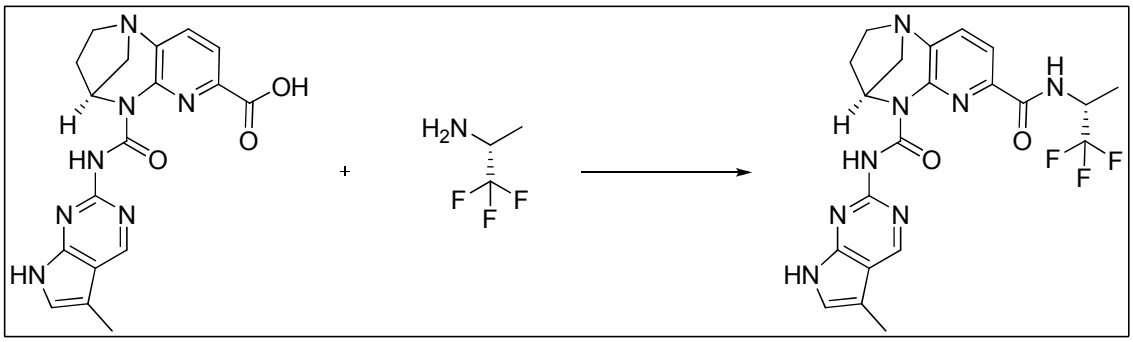
A una solución agitada de (4*S*)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (800 mg, 2,79 mmol) en THF (10 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió trifosgeno (829 mg, 2,79 mmol) y TEA (1,169 ml, 8,38 mmol) y se agitó durante 1 h. Después, se añadió una solución de 5-ciclopropilpiridin-2-amina (450 mg, 3,35 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: metanol al 5 % en DCM. Valor de Fr 0,6). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo

con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice y se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH), seguido de HPLC preparativa. (Columna: Sunfire (150 x 19) mm, 5 u; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM, Fase móvil B: Acetonitrilo; Método (T/% de B): 0/60,10/60,10,1/100,13/100,13,1/60; Flujo: 18ml/min; Solubilidad: acetonitrilo+THF+MeOH) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (65 mg, 0,145 mmol, rendimiento del 5,18 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 447,31 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,34 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,28 (s, 1H), 8,65 (t a, *J* = 6,58 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,64 - 7,78 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,44, 2,30 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 5,59, 3,18 Hz, 1H), 4,23 - 4,39 (m, 2H), 3,03 - 3,23 (m, 3H), 2,89 - 3,00 (m, 1H), 2,14 - 2,30 (m, 1H), 1,83 - 2,05 (m, 2H), 0,90 - 1,06 (m, 2H), 0,61 - 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 175

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro propan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



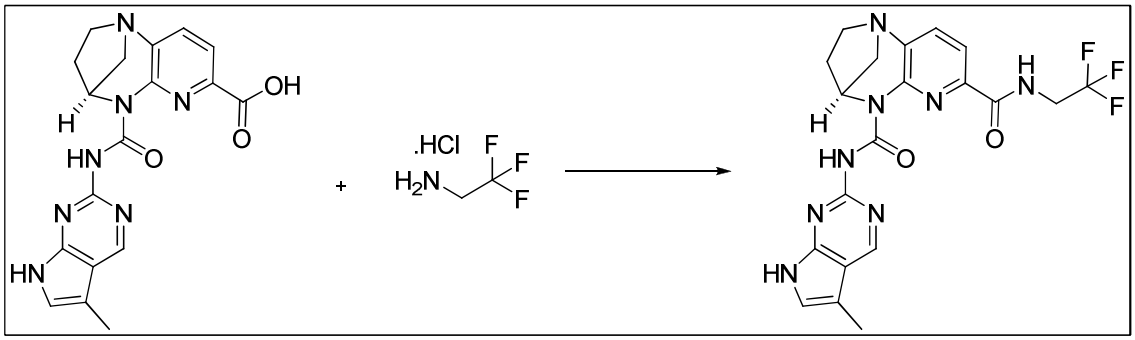
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,659 mmol), HATU (376 mg, 0,988 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron DIPEA (0,460 ml, 2,64 mmol) y (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (74,5 mg, 0,659 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se

lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por GRACE (columna inversa C-18, Eluyente: 70 % de MeOH en ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (105 mg, 0,219 mmol, rendimiento del 33,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 475,14 $[M+H]^+$; T_r = 1,67 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3): δ ppm 13,54 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,75 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,18 - 5,04 (m, 1H), 3,33 - 3,11 (m, 3H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 4H), 2,12 (dt, *J* = 14,25, 7,34 Hz, 1H), 1,69 - 1,54 (m, 3H).

Ejemplo 176

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoro etil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



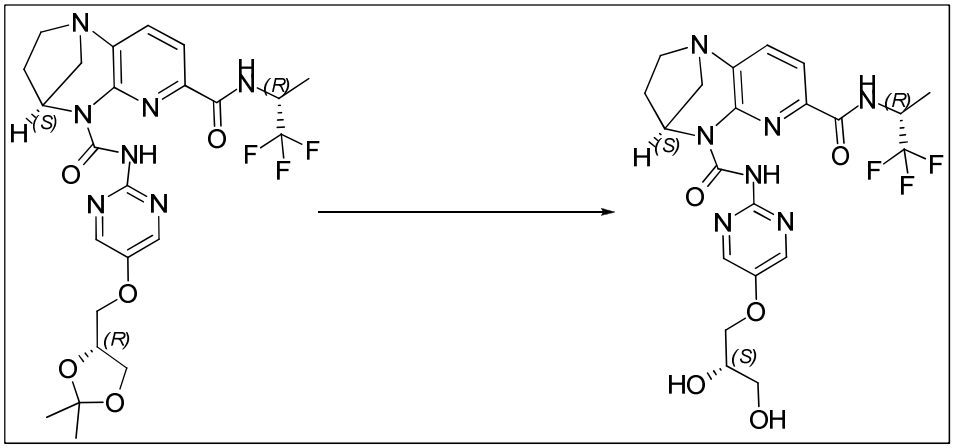
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,659 mmol), HATU (376 mg, 0,988 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron DIPEA (0,460 ml, 2,64 mmol) e hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (89 mg, 0,659 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por GRACE (columna inversa C-18, Eluyente: 50 % de MeOH en ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-

b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (150 mg, 0,312 mmol, rendimiento del 47,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 461,13 $[M+H]^+$; T_r = 1,59 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3): δ ppm 13,95 (s, 1H), 10,55 (s a, 1H), 8,82 (t, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,72 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,32 - 3,14 (m, 3H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 4H), 2,12 (dt, *J* = 14,47, 7,23 Hz, 1H).

Ejemplo 177

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



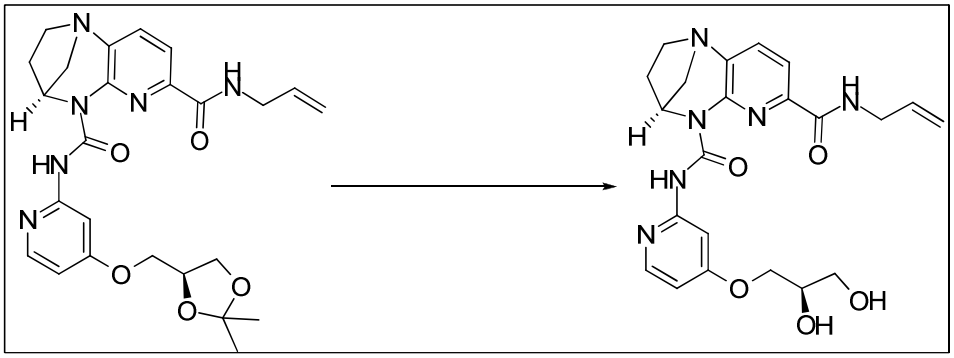
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(5-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (250 mg, 0,453 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 ml, 132 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 30º C durante 2 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,15; UV activo). Después, el disolvente se evaporó y se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(5-((S)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (120 mg, 0,226 mmol, rendimiento del 49,9 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 512,18 $[M+H]^+$; Tr = 1,54 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,90 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,31 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 2H), 5,44 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 4,69 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 9,98, 3,84 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* =

10,08, 6,14 Hz, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,50 3,40 (m, 2H), 3,23 - 2,91 (m, 4H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,91 (dt, *J* = 13,92, 7,07 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 178

Síntesis de (4*S*)-*N*7-alil-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



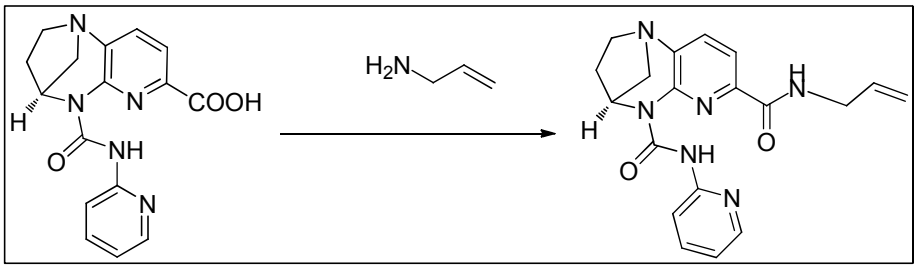
A una solución agitada de (4*S*)-N7-alil-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 1,011 mmol) en metanol (10 ml) a TA se añadió HCl 2 M (0,75 ml, 1,500 mmol) y se agitó durante 3 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Valor de Fr: 0,2). La mezcla de reacción se concentró para retirar por completo el metanol y la mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó a alto vacío para obtener el compuesto en bruto en forma de un sólido. El producto sólido se trituró con éter dietílico (10 ml), se filtró y se secó para proporcionar (4*S*)-N7-alil-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,877 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 455,19 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,24 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,68 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,02 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,57 - 7,79 (m, 2H), 6,56 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,84 - 6,11 (m, 1H), 5,57 (dd a, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,23 - 5,43 (m, 1H), 5,17 (d a, *J* = 10,08 Hz, 1H), 4,07 - 4,27 (m, 5H), 3,85 (d a, *J* = 10,08 Hz, 1H), 3,76 (d a, *J* = 10,08 Hz, 1H), 3,08 - 3,32 (m, 3H), 2,86 - 3,08 (m, 1H), 2,69 (s a, 1H), 2,32 (ddt, *J* = 14,47, 9,48, 5,01, 5,01 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,05 (dt, *J* = 14,36, 7,29 Hz, 1H).

Ejemplo 179

Síntesis de (4*S*)-*N*7-alil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-

***b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida**

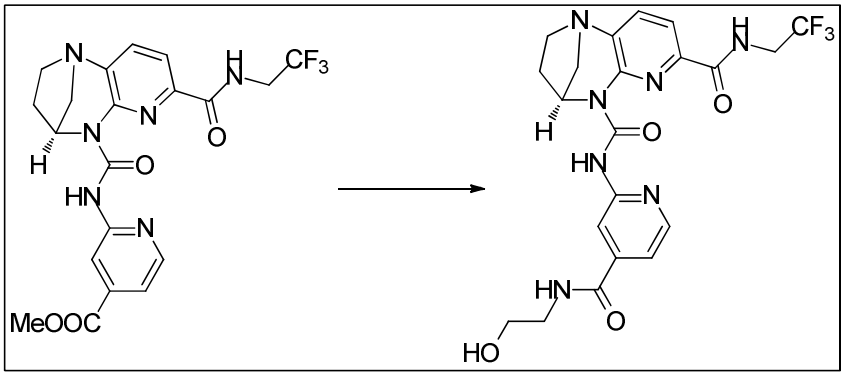


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol) en piridina (5 ml), se añadió EDC (884 mg, 4,61 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 50 min a 0 ºC, después se añadió prop-2-en-1-amina (176 mg, 3,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: MeOH al 10 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). Después de 16 h, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: MeOH al 3 %/DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-alil-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (87 mg, 0,235 mmol, rendimiento del 15,32 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (*m/z*): 365,18 $[M+H]^+$, T_r = 1,79 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,23 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,84 Hz, 2H), 7,00 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 0,88 Hz, 1H), 6,08 - 5,95 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 5,43 - 5,25 (m, 1H), 5,18 (dd, *J* = 10,19, 1,43 Hz, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 3,33 - 3,08 (m, 3H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 2,47 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 1,93 (m, 1H).

Ejemplo 180

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



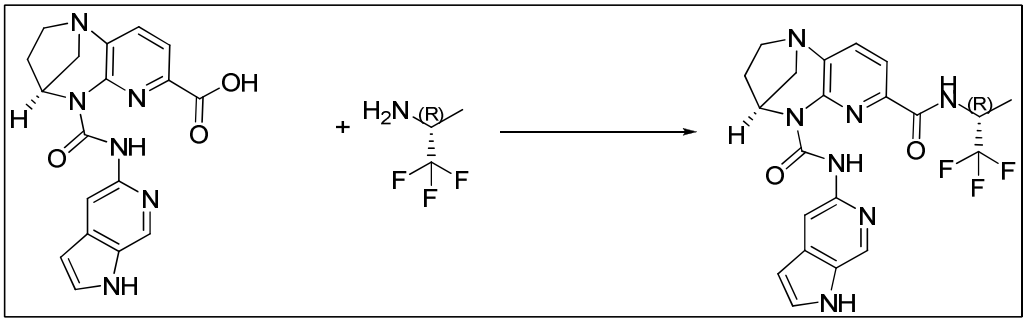
La mezcla de 2-((4*S*)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo (400 mg, 0,861 mmol) y etanolamina (1 ml, 0,861 mmol) se agitó a 90 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. (TLC: EtOAC; Fr: 0,5; UV activo) y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y el sólido obtenido se filtró, se secó y se trituró con etanol para obtener el compuesto puro (4*S*)-*N*5-(4-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (101 mg, 0,205 mmol, rendimiento del 23,76 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 494,18 $[M+H]^+$. T_r = 1,65 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,79 (s, 1H), 8,46 - 8,23 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,04, 1,75 Hz, 1H), 7,14 - 6,86 (m, 1H), 5,56 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,22 (dtd, *J* = 15,24, 8,99, 8,99, 6,25 Hz, 2H), 3,87 (s a, 2H), 3,75 - 3,57 (m, 2H), 3,34 - 3,18 (m, 3H), 3,14 (d a, *J* = 12,06 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 12,28, 3,07 Hz, 1H), 2,67 (s a, 1H), 2,42 - 2,19 (m, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 1H).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,20 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 9,21 Hz, 1H), 8,31 - 8,50 (m, 1H), 7,61 - 7,83 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 5,29 (t, *J* = 6,36 Hz, 1H), 4,72 - 4,96 (m, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,25 Hz, 2H), 3,25 -3,42 (m, 3H), 2,89 (d a, *J* = 13,81 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,01 - 2,27 (m, 2H), 1,77 - 2,01 (m, 2H).

Ejemplo 181

Síntesis de (4*S*)-N5-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

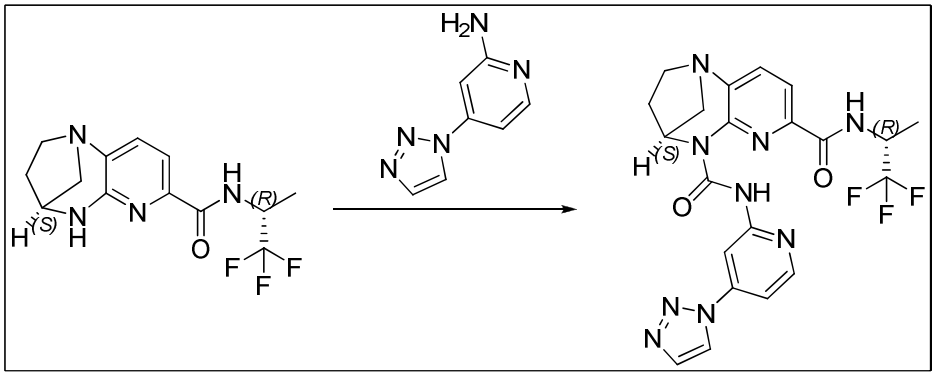


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,647 mmol) en DMF (15 ml) a 0 ºC se añadieron DIPEA (1,438 ml, 8,23 mmol), HATU (939 mg, 2,470 mmol) y (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (279 mg, 2,470 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo al 100 %; F_r = 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido precipitado se filtró a través de un embudo Büchner, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, eluyente: acetato de etilo al 80 % en hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (280 mg, 0,608 mmol, rendimiento del 36,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 460,16 $[M+H]^+$; T_r = 1,57 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,07 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,39 - 8,29 (m, 2H), 8,21 (d a, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 6,57 (ddd, *J* = 3,01, 2,03, 0,88 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,18 - 5,03 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 182

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

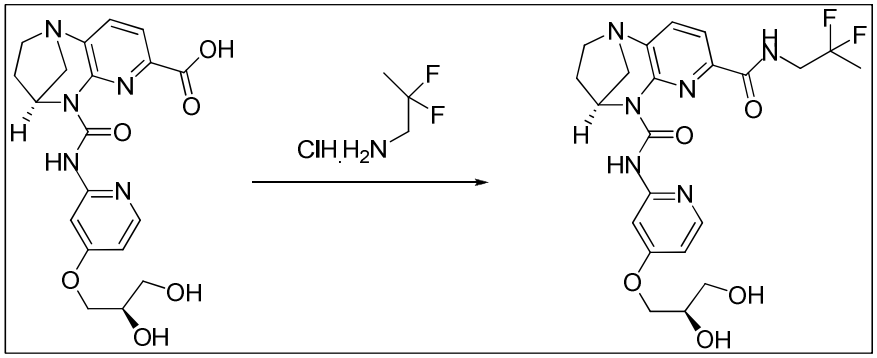


A una solución de (4*S*)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (75 mg, 0,250 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron trietilamina (0,174 ml, 1,249 mmol) seguido de trifosgeno (74,1 mg, 0,250 mmol) a 0 ºC en un tubo cerrado herméticamente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se añadió 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-amina (60,4 mg, 0,375 mmol) y se agitó a 70 ºC durante 15 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 %, *Fr*: 0,4; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto, después este se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de Sílice: malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 90 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (41 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 32,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 488,20 $[M+H]^+$, Tr = 2,13 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,54 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,32 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,08 (dt, *J* = 9,48, 7,43 Hz, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 3,17 - 3,12 (m, 1H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 2,41- 2,31 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 183

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2,2-difluoropropil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

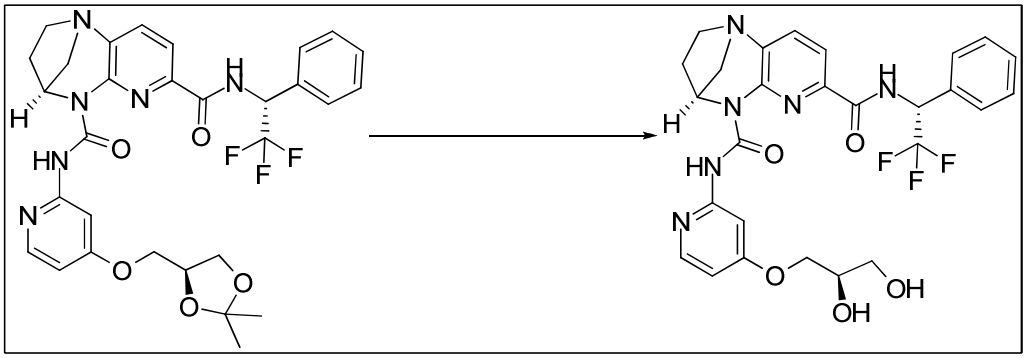


A una solución de ácido (4*S*)-5-((4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (800 mg, 1,926 mmol) e hidrocloruro de 2,2-difluoropropan-1-amina (380 mg, 2,89 mmol) en DMF (20 ml) a TA, se añadió HATU (879 mg, 2,311 mmol), seguido de DIPEA (0,673 ml, 3,85 mmol) y se agitó durante 18 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 %, Valor de Fr: 0,4). La mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18 (75 x 4,6 mm, 3.5µ), Fase móvil A: bicarbonato de amonio 0,01 M, Fase móvil B: ACN, Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 8/95, 12/95, 12,1/5, 15/5, Temp. de la Columna: ambiente, Caudal: 1,0 ml/min, Diluyente: ACN) para proporcionar (4*S*)-N7-(2,2-difluoropropil)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (90 mg, 0,178 mmol, rendimiento del 9,26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 493,21 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,38 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,42 (s, 1H), 8,53 (t a, *J* = 6,25 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 5,59, 2,96 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,71 (t a, *J* = 5,59 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 9,87, 3,73 Hz, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 4H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,67 (t, *J* = 18,96 Hz, 3H).

Ejemplo 184

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

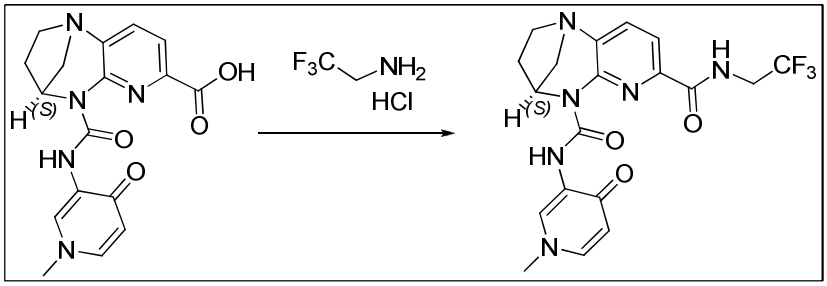


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (450 mg, 0,735 mmol) en metanol (10 ml) a TA se añadió HCl 2 M (0,5 ml, 1,000 mmol) y se agitó durante 3 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM; Fr: 0,2; UV activo). La mezcla de reacción se concentró para retirar por completo el metanol y la mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó a alto vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con éter dietílico (5 ml) y pentano (10 ml) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (320 mg, 0,557 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 573,27 $[M+H]^+$; *Tr* = 1,83 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,20 (s, 1H), 8,56 (d a, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,73 - 7,83 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 3H), 6,55 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 6,04 - 6,25 (m, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,59, 2,96 Hz, 1H), 4,05 - 4,27 (m, 3H), 3,85 (d a, *J* = 11,62 Hz, 1H), 3,76 (d a, *J* = 11,84 Hz, 1H), 3,17 - 3,35 (m, 2H), 3,11 (d a, *J* = 12,06 Hz, 1H), 3,02 (dd, *J* = 12,28, 3,07 Hz, 1H), 2,59 (s a, 1H), 2,34 (dt, *J* = 9,81, 4,85 Hz, 1H), 1,87 - 2,15 (m, 2H)

Ejemplo 185

Síntesis de (4*S*)-N5-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

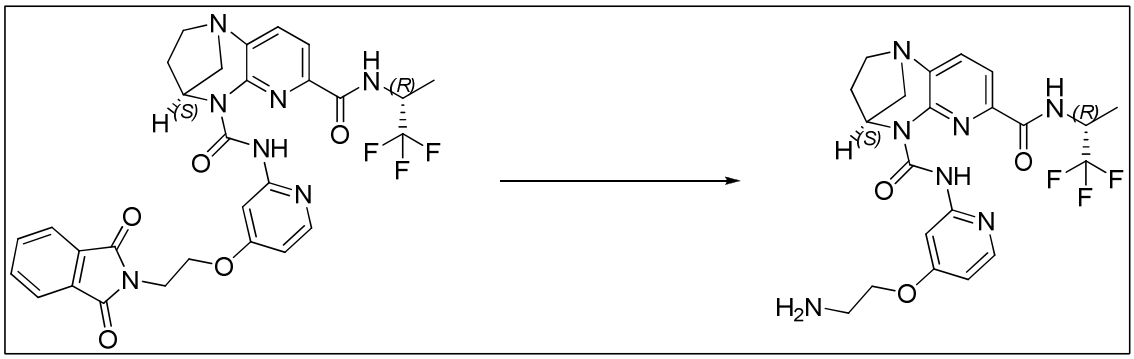


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,704 mmol) en DMF (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió HATU (401 mg, 1,055 mmol), DIPEA (0,614 ml, 3,52 mmol) e hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (114 mg, 0,844 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar (4*S*)-N5-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (180 mg, 0,411 mmol, rendimiento del 58,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 437,16 $[M+H]^+$, T_r = 1,72 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,25 (s, 1H), 10,33 (s a, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,23 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,59, 3,18 Hz, 1H), 4,38 - 4,13 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30 - 3,09 (m, 3H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,03 (dt, *J* = 14,31, 7,21 Hz, 1H).

Ejemplo 186

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

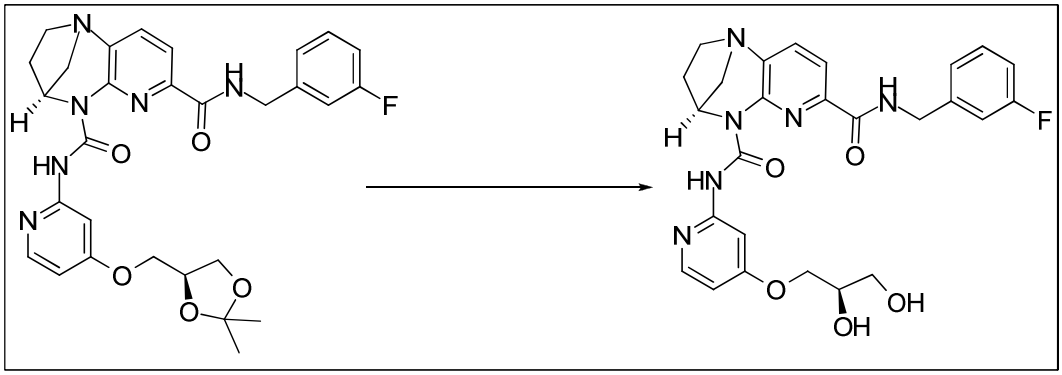


A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (300 mg, 0,492 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1 ml, 31,9 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro; F*r*: 0,1; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto, después este se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 90 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (180 mg, 0,372 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 480,1 $[M+H]^+$, Tr = 3,43 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,27 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,92 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,11 -5,00 (m, 1H), 4,11 (t, *J* = 5,15 Hz, 2H), 3,27 - 3,08 (m, 7H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 187

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-(3-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



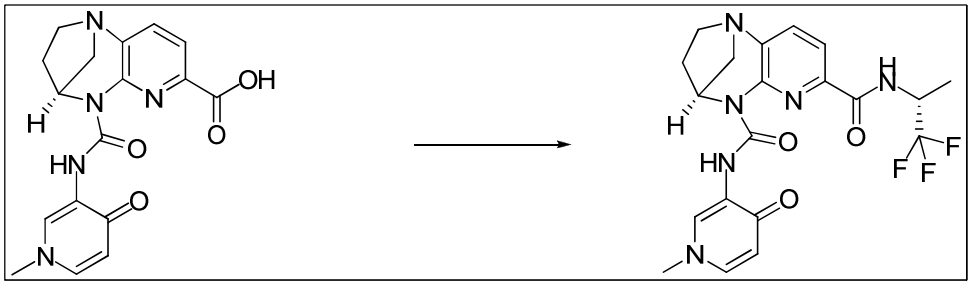
A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-(3-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,711 mmol) en metanol (10 ml) a 0 ºC se añadió HCl (0,216 ml,

7,11 mmol) y se agitó durante 3 h. (Sistema de TLC: Fr 0,1, EtOAc, UV activo). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico para proporcionar un producto sólido, que se filtró y se secó para obtener (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-(3-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (250 mg, 0,474 mmol, rendimiento del 66,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 523,27 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,62 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,72 (s, 1H), 8,77 (t a, *J* = 6,03 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,72 -7,64 (m, 3H), 7,30 -7,26 (m, 2H), 7,13 (d a, *J* = 9,87 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,28, 2,30 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,81 -4,68 (m, 2H), 4,19 -4,09 (m, 3H), 3,86 -3,69 (m, 2H), 3,31- 3,21 (m, 3H), 3,18 -3,10 (m, 1H), 2,61 (s a, 1H), 2,40 -2,28 (m, 1H), 2,13 -1,98 (m, 2H)

Ejemplo 188

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

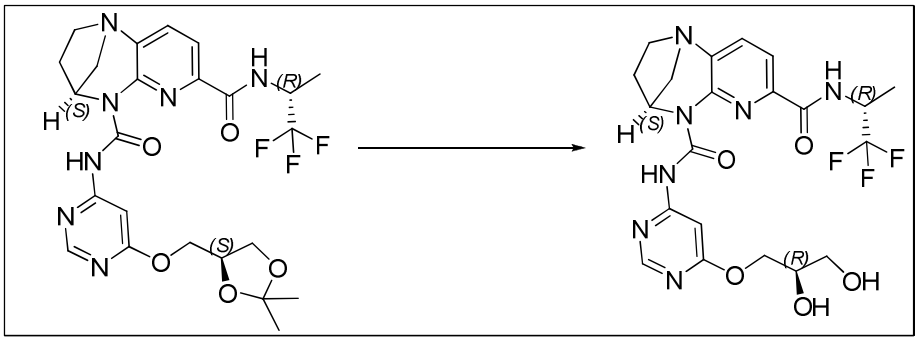


A una solución de ácido (4*S*)-5-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,704 mmol) en DMF (2,5 ml) a 25 ºC se añadió hidrocloruro de *(R)*-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (137 mg, 0,915 mmol), DIPEA (0,184 ml, 1,055 mmol) y HATU (401 mg, 1,055 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, Valor de Fr: 0,5). La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido resultante se filtró y se trituró con éter dietílico (20 ml), n-pentano (25 ml) y se secó para proporcionar (4*S*)-*N*5-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)-*N7*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (185 mg, 0,400 mmol, rendimiento del 56,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 451,20 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,86 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,30 (s, 1H), 10,01 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,16 - 7,40 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,23 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,97 - 5,14 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,05 - 3,30 (m, 3H), 2,89 - 3,03 (m, 1H), 2,20 - 2,34 (m, 1H), 2,03 (dt, *J* = 14,36, 7,29 Hz, 1H), 1,67 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H)

Ejemplo 189

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



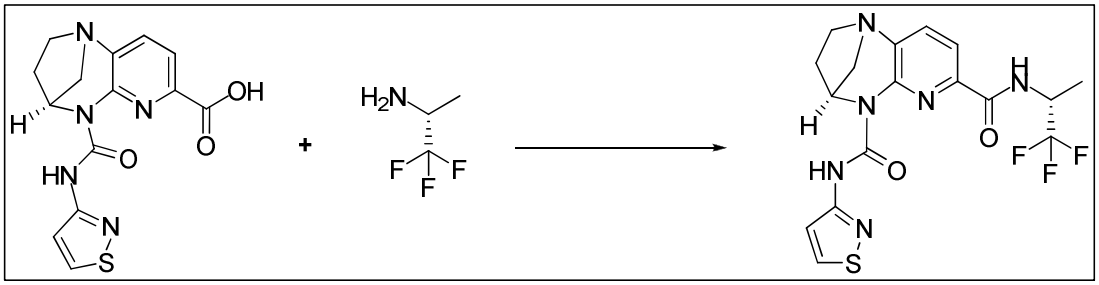
A una solución agitada de 4(*S*)-N5-(6-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,14 g, 0,254 mmol) en metanol (5 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (0,304 ml, 10,00 mmol, 36 %) y se agitó durante 3 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se basificó añadiendo una solución saturada de bicarbonato sódico (hasta pH-8-9) y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó para dar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con éter dietílico (10 ml) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(6-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-4-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,085 g, 0,166 mmol, rendimiento del 65,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 512,25 $[M+H]^+$, T_r = 1,76 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,81 (d a, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,06 (dc, *J* = 16,83, 7,25 Hz, 1H), 4,40 - 4,61 (m, 2H), 4,02 - 4,13

(m, 1H), 3,62 - 3,82 (m, 2H), 3,20 - 3,35 (m, 3H), 2,97 - 3,16 (m, 2H), 2,43 (t, *J* = 6,25 Hz, 1H), 2,26 - 2,37 (m, 1H), 2,05 (dt, *J* = 14,52, 7,10 Hz, 1H), 1,52 - 1,63 (m, 3H).

Ejemplo 190

Síntesis de (4*S*)-N5-(isotiazol-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

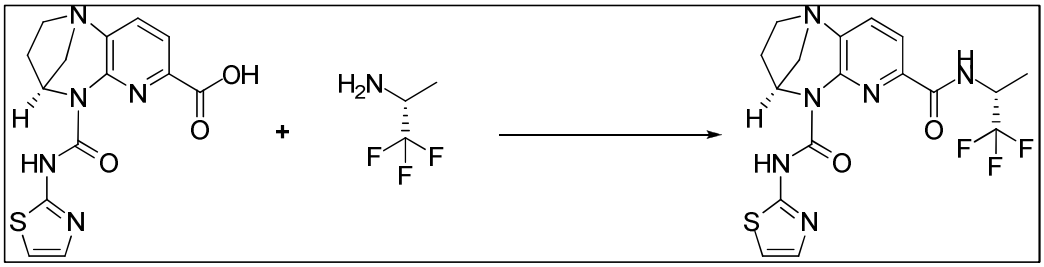


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(isotiazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,207 mmol) en DMF (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (137 mg, 1,207 mmol), HATU (689 mg, 1,811 mmol) y DIPEA (1,265 ml, 7,24 mmol), después se agitó durante 16 h. (Sistema de elusión de TLC: MeOH al 10 % en DCM; F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se combinó, se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, eluyente B al 28 % en A). Las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar (4*S*)-N5-(isotiazol-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (230 mg, 0,536 mmol, rendimiento del 44,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 427,15 $[M+H]^+$, T_r = 2,22 min.

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,46 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 3,0, 6,0 Hz, 1H), 5,00 (td, *J* = 7,2, 9,5 Hz, 1H), 3,31 - 3,07 (m, 3H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,48 - 2,20 (m, 1H), 2,19 - 2,00 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 191

Síntesis de (4*S*)-N5-(tiazol-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida:

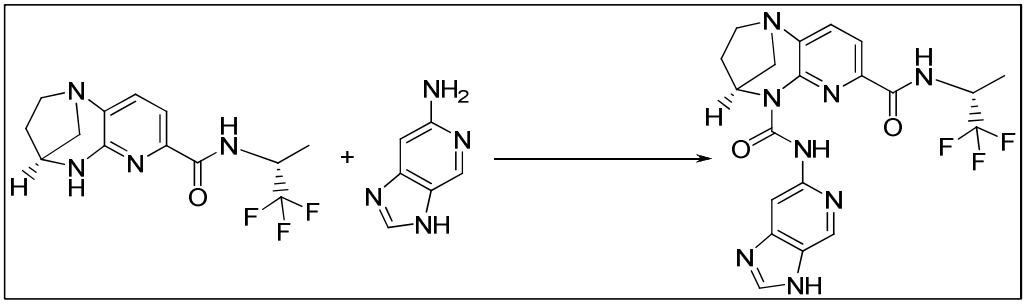


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (270 mg, 0,815 mmol) en DMF (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (92 mg, 0,815 mmol), HATU (465 mg, 1,222 mmol) y DIPEA (0,854 ml, 4,89 mmol), se agitó durante 16 h. (Sistema de elusión de TLC: MeOH al 10 % en DCM; F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, eluyente B al 34 % en A). Las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM, la capa de DCM se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar (4*S*)-N5-(tiazol-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (32 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 9,09 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 427,15 $[M+H]^+$, T_r = 2,18 min.

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,89 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 3,0, 5,8 Hz, 1H), 5,10 - 4,90 (m, 1H), 3,35 - 3,09 (m, 3H), 3,09 - 2,83 (m, 1H), 2,48 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 1,96 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 192

Síntesis de (4*S*)-N5-(3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

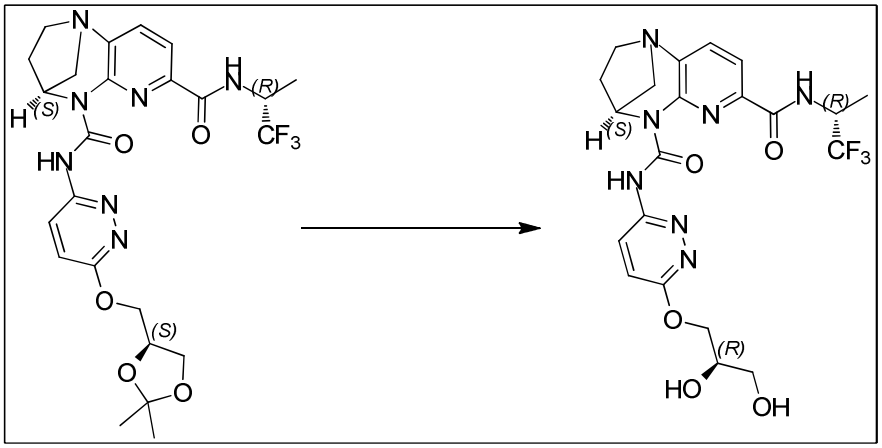


A una solución agitada de (4*S*)-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (300 mg, 0,999 mmol) en THF (30 ml) a TA se añadió TEA (0,836 ml, 5,99 mmol) y trifosgeno (296 mg, 0,999 mmol) y se agitó durante 1 h. Después, se añadió 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-amina (134 mg, 0,999 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %; F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (Instrumento Grace, columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, el producto se eluyó con B al 20 % en A) y las fracciones de compuesto se concentraron, se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar (4*S*)-N5-(3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida pura (36 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 7,82 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 461,17 $[M+H]^+$, T_r = 1,64 min.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d6): δ ppm 13,04 (s a, 1H), 12,75 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,33 (s a, 2H), 8,24 (s a, 1H), 7,76 (s a, 2H), 5,50 (s a, 1H), 5,01 (s a, 1H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,24 (s a, 1H), 1,98 (s a, 1H), 1,59 (d a, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 193

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro propan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

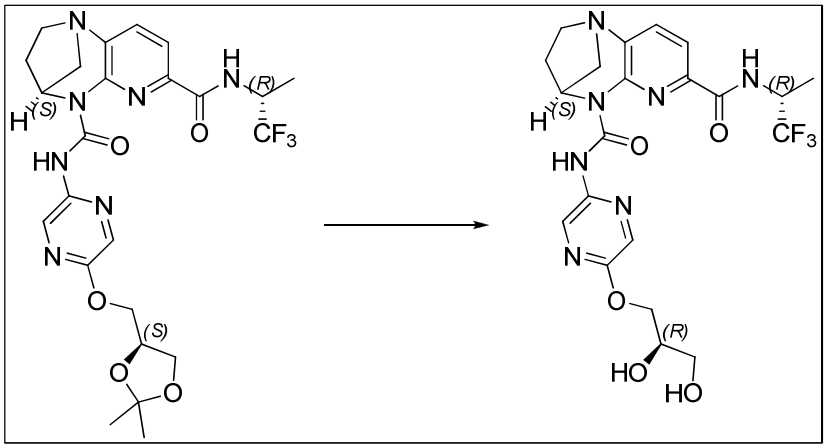


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(6-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (150 mg, 0,272 mmol) en Metanol (5 ml) se añadió HCl (1,5 ml, 9,00 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Fr: 0,3). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(6-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (101 mg, 0,195 mmol, rendimiento del 71,7 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (*m/z*): 512,18 $[M+H]^+$, T*r* = 1,68 min.

RMN ^{1}H (400 MHz,$CDCl_3$): δ ppm 13,81 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,89 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 6,14, 3,07 Hz, 1H), 5,13 – 4,93 (m, 1H), 4,68 – 4,50 (m, 2H), 4,14 – 4,07 (m, 1H), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,32 – 3,09 (m, 3H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 1H), 1,69 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 194

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

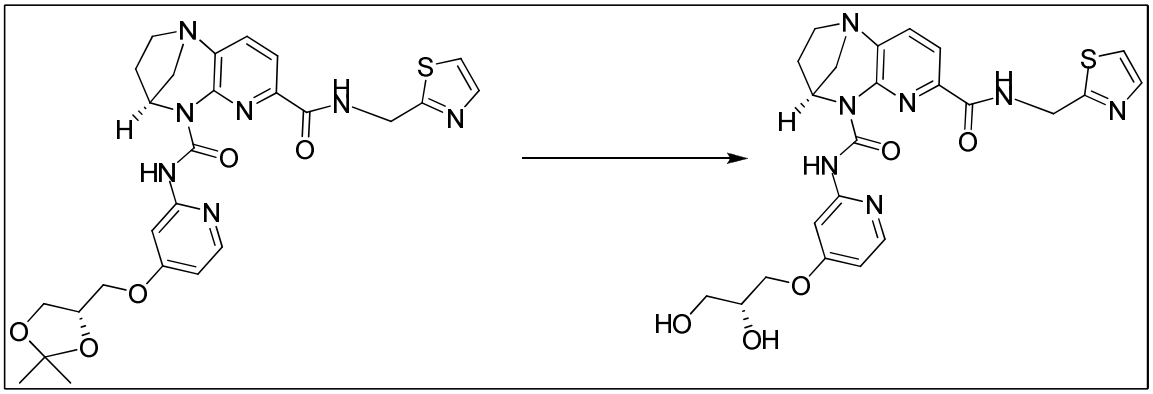


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(5-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 0,907 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC, se añadió ácido clorhídrico (2 ml, 395 mmol), gota a gota, durante un periodo de 5 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 30 min (TLC: acetato de etilo, F_r = 0,3, UV activo). El disolvente orgánico de la mezcla de reacción se evaporó por completo a presión reducida y el material en bruto obtenido se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico (15 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-pentano (2 x 20 ml) y se filtró a través de un embudo Büchner, se enjuagó con *n*-pentano para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (245 mg, 0,466 mmol, rendimiento del 51,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: (*m/z*): 512,25 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,72 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,11 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 1,32 Hz, 1H), 7,98 -7,88 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,61-7,60 (s, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 5,04 (dc, *J* = 16,85, 7,24 Hz, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 4,17 Hz, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,13 - 2,94 (m, 3H), 2,44 -2,31 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,56 (s, 3H).

Ejemplo 195

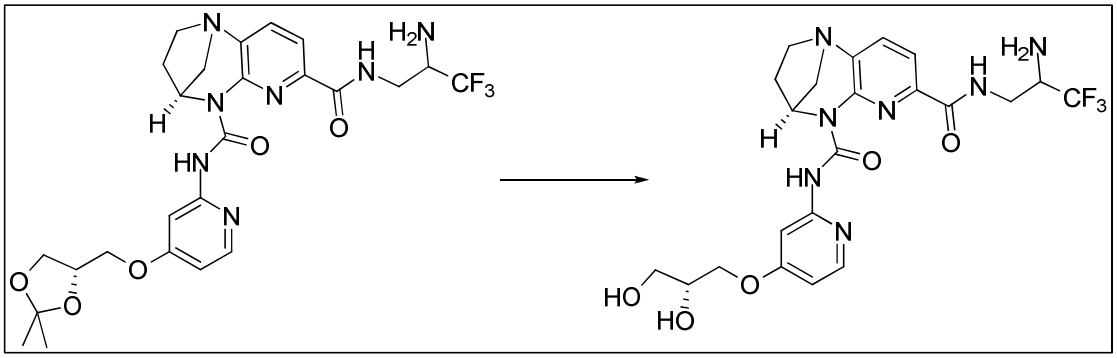
Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (300 mg, 0,544 mmol) en metanol (5 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (0,459 ml, 5,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %: F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico (hasta pH-8-9) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío, y el producto en bruto se trituró con pentano (2 x 10 ml) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (204 mg, 0,395 mmol, rendimiento del 72,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 512,22 $[M+H]^+$, T_r = 1,33 min.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d6): δ ppm 14,03 - 13,05 (m, 1H), 9,10 (s a, 1H), 7,95 (d a, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 3H), 7,66 - 7,50 (m, 2H), 6,67 (d a, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,39 (s a, 1H), 4,95 (d a, *J* = 5,3 Hz, 4H), 4,10 (d a, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,46 (s a, 2H), 3,23 - 3,04 (m, 3H), 2,98 (d a, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,36 - 2,12 (m, 1H), 2,06 - 1,80 (m, 1H)

Ejemplo 196 Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

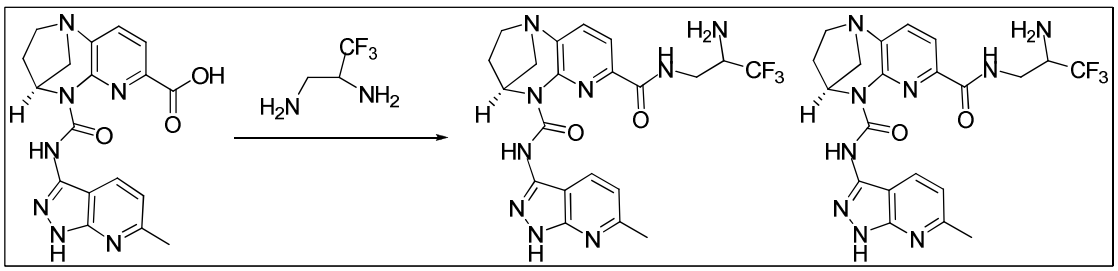


A una solución del isómero de elusión más rápida en SFC quiral de (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 0,884 mmol) en metanol (10 ml) a TA se añadió HCl ac. (0,077 ml, 0,884 mmol) y se agitó durante 2 h. (Sistema de TLC: metanol al 10 % en DCM, Valor de Fr: 0,1). El disolvente se evaporó y se neutralizó con una solución ac. saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (355 mg, 0,668 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 526,26 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,21 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,18 (s, 1H), 8,44 (t a, *J* = 6,03 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 6,82 - 6,67 (m, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,59, 2,96 Hz, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,87, 3,95 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,76, 6,25 Hz, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,76 - 3,53 (m, 2H), 3,51 - 3,30 (m, 3H), 3,25 - 3,03 (m, 3H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 1H).

Ejemplo 197

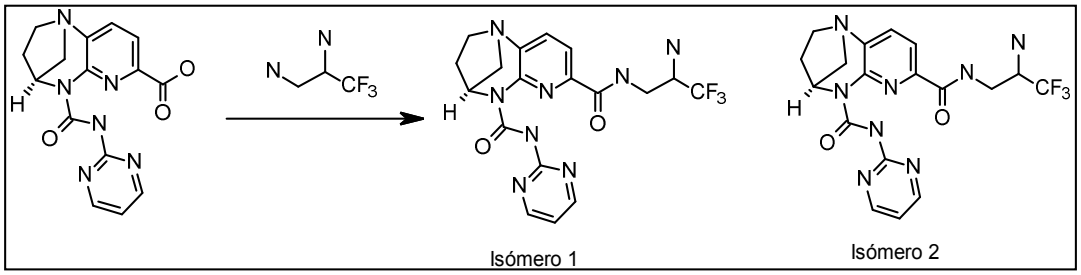
Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(6-metil-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido-[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución de ácido (4*S*)-5-((6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,00 g, 2,64 mmol) en DMF (50 ml) a TA se añadió HATU (1,002 g, 2,64 mmol), DIPEA (1,381 ml, 7,91 mmol) seguido de 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (0,405 g, 3,16 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: metanol al 10 % en DCM, Valor de Fr: 0,5). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y se agitó durante 15 min a TA. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar mezclas diastereoméricas de (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.
Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (columna/dimensiones: Chiralcel OD-H (250 x 21 mm, 5µ), % de CO_2: 60,0, % de codisolvente: 40,0 (DEA al 0,5 % en metanol), Flujo total: 70,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 216 nm, Tiempo de pila: 4,0 min, Carga/Iny.: 4,0mg, Solubilidad: Metanol, N.º. total de inyecciones: 200, Detalles del instrumento: Thar SFC- 80) para proporcionar dos isómeros individuales.
Pico 1: Las fracciones del isómero de elusión más rápida se concentraron y después se trituraron con éter dietílico para proporcionar (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (150 mg, 0,294 mmol, rendimiento del 11,17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 490,22 $[M+1]^+$, *Tr* = 1,49 min.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,07 - 12,86 (m, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,44 (d a, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,72 (d a, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,60 (d a, *J* = 7,67 Hz, 1H), 6,93 - 7,08 (m, 1H), 5,48 (s a, 1H), 3,65 (d a, *J* = 12,72 Hz, 2H), 3,55 (s a, 1H), 3,20 - 3,04 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,36 - 2,16 (m, 1H), 2,07 (s a, 3H).

Ejemplo 198

Síntesis de (4*S*)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



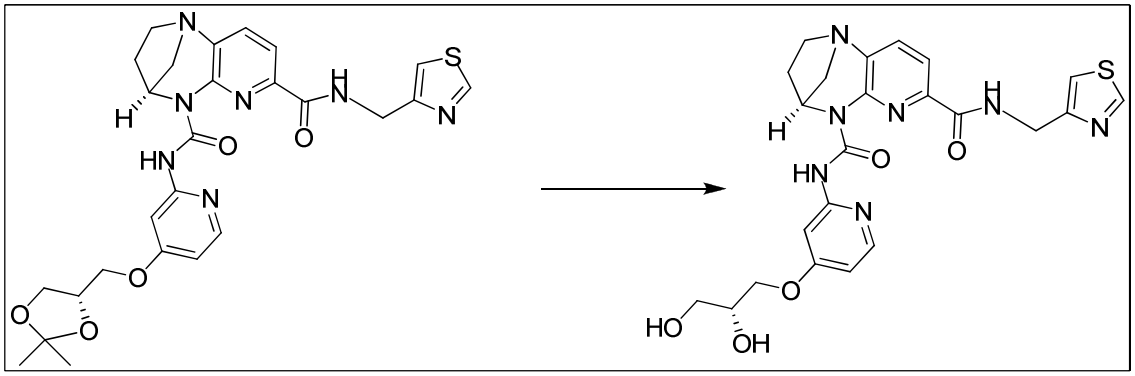
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirimidin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (4 g, 12,26 mmol) en DMF (20 ml), a TA en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HATU (6,99 g, 18,39 mmol) seguido de DIPEA (6,42 ml, 36,8 mmol) y se agitó durante 10 min, después se añadió 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina sólida (1,884 g, 14,71 mmol) en una carga, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,3). La mezcla de reacción se vertió en agua fría (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (instrumento Grace, columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo, eluyendo con B al 30 % en A). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa de DCM combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado en forma de mezclas diastereoméricas (1,5 g, CLEM-92 %). Los diastereómeros se separaron por purificación de SFC quiral (columna/dimensiones: Chiralpak-IE (250 x 30) mm, 5 u; fase móvil A: isopropilamina al 0,2 % en n-Hexano; fase móvil B: Etanol; Método isocrático 20:80 (A:B); Flujo: 40 ml/min; Temperatura: Ambiente; Longitud de onda: 264 nm; Tiempo de ejecución: 33 min; Tiempo de apilado: 17 min, Solubilidad: Etanol con un poco de DCM añadido; Carga/Iny.: 13,21 mg/Iny.; Inyecciones totales: 114; Detalles del instrumento: YMC prep-02) proporcionó dos isómeros individuales con estereoquímica absoluta desconocida. Las fracciones del isómero de elusión rápida se concentraron y se purificaron por cromatografía (instrumento Grace, columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo, eluyendo con B al 32 %en A) para proporcionar (4*S*)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-N5-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (150 mg, 0,343 mmol, rendimiento del 2,80 %), obtenida en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 437,27 $[M+H]^+$, *Tr* =

1,29 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,31 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,82 Hz, 2H), 8,45 (t a, *J* = 6,03 Hz, 1H), 7,55 - 7,81 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 4,82 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,59, 2,74 Hz, 1H), 3,71 (dt, *J* = 13,32, 5,29 Hz, 1H), 3,56 (d a, *J* = 4,17 Hz, 1H), 3,38 (dt, *J* = 13,76, 7,04 Hz, 1H), 3,03 - 3,22 (m, 3H), 2,93 - 3,00 (m, 1H), 2,18 - 2,29 (m, 1H), 2,12 (d a, *J* = 7,23 Hz, 2H), 1,91 (dt, *J* = 13,92, 7,07 Hz, 1H).

Ejemplo 199

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



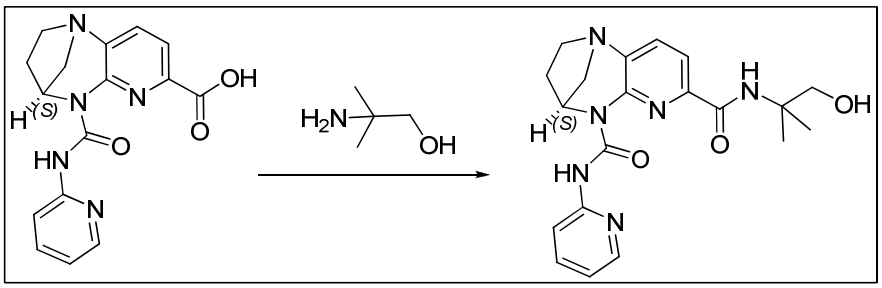
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (250 mg, 0,453 mmol) en metanol (10 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (3 ml, 99 mmol) y se agitó durante 2 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % y DCM: F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico (hasta pH-8-9) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-(tiazol-4-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (104 mg, 0,202 mmol, rendimiento del 44,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 512,22 $[M+H]^+$, T_r = 1,28 min.

RMN ^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,76 (s, 1H), 8,91 (t a, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,50 (dd, *J* = 2,4, 5,7 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 3,1, 5,9 Hz, 1H), 4,96 (dd, *J* = 1,9, 6,0 Hz, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 3H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,70

(m, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 3,04 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H)

Ejemplo 200

Síntesis de (4*S*)-N7-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

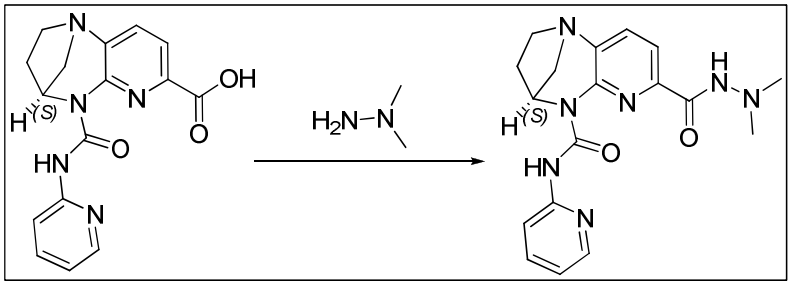


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,230 mmol) en DMF (4 ml) a 0 ºC se añadió HATU (935 mg, 2,459 mmol) y DIPEA (1,074 ml, 6,15 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (219 mg, 2,459 mmol) a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,2; UV activo). A la mezcla de reacción se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice, eluyente EtOAc). fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, que se disolvió en agua (25 ml) y ACN (25 ml), se mantuvo para liofilización para dar (4*S*)-N7-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (255 mg, 0,616 mmol, rendimiento del 50,1 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 397,03 $[M+H]^+$, T_r = 1,67 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,65 (s, 1H), 8,18 - 8,33 (m, 1H), 8,04 - 8,15 (m, 1H), 7,61 - 7,88 (m, 3H), 7,40 - 7,52 (m, 1H), 7,00 - 7,20 (m, 1H), 5,37 - 5,56 (m, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,92 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 6,14 Hz, 2H), 3,02 - 3,24 (m, 3H), 2,85 - 3,00 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,67, 9,84, 5,97, 3,84 Hz, 1H), 1,86 - 2,09 (m, 1H), 1,34 - 1,56 (m, 6H)

Ejemplo 201

Síntesis de (4*S*)-7-(2, 2-dimetilhidrazinacarbonil)-N-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxamida

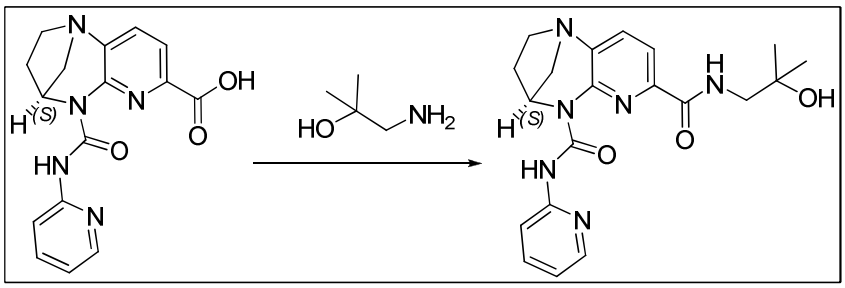


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) a 0 ºC se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol) y DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 1,1-dimetilhidrazina (0,140 ml, 1,844 mmol) en una carga a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,4; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua enfriada con hielo para obtener un sólido, que se filtró y se secó para obtener (4*S*)-7-(2,2-dimetilhidrazinacarbonil)-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxamida (149 mg, 0,403 mmol, rendimiento del 43,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 368,10 $[M+H]^+$, T_r = 1,47 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,31 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,93, 0,99 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,93 - 7,17 (m, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,20 - 3,31 (m, 2H), 3,06-3,20 (m, 1H), 2,85 - 3,05 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,19 - 2,41 (m, 1H), 1,97 - 2,17 (m, 1H).

Ejemplo 202

Síntesis de (4*S*)-N7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-b][1, 4] diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

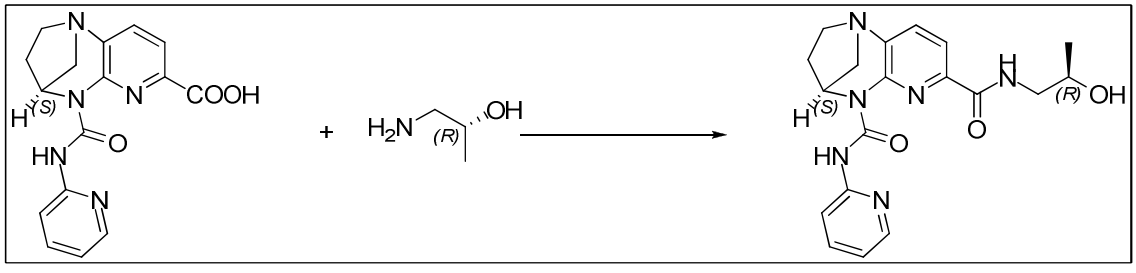


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (800 mg, 2,459 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC se añadió HATU (1870 mg, 4,92 mmol) y DIPEA (1,288 ml, 7,38 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (219 mg, 2,459 mmol) a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se vertió en agua fría (30 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, acetato de etilo al 95 % en hexano) para obtener el compuesto deseado con una pureza del 90 %, que se purificó adicionalmente por HPLC prep. (Columna: XBridge [(150 x 19) mm, 5 µ]; fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.), fase móvil B: Acetonitrilo; Método- T/% de B: 0/10, 10/60, 10,1/10, 15/10; Flujo: 19 ml/min; Solubilidad: THF+ACN) para proporcionar (4*S*)-N7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (120 mg, 0,302 mmol, rendimiento del 12,27 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 397,12 $[M+H]^+$, T_r = 1,56 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,02 (s, 1H), 8,29 (ddd, *J* = 5,04, 1,97, 0,88 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 8,33, 0,88 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,61 - 7,79 (m, 2H), 6,93 - 7,12 (m, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,32 (s a, 1H), 3,48 - 3,68 (m, 2H), 3,08 - 3,33 (m, 3H), 2,94 - 3,08 (m, 1H), 2,23 - 2,42 (m, 1H), 1,99 - 2,13 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 2,85 Hz, 6H).

Ejemplo 203

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*R*)-2-hidroxipropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



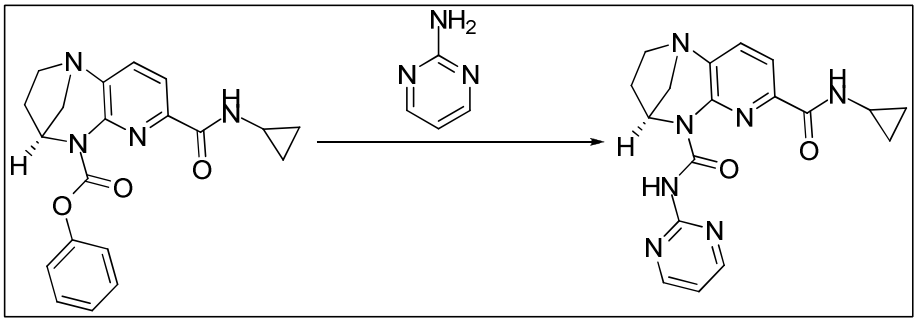
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) y (*R*)-1-aminopropan-2-ol (104 mg, 1,383 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol) seguido de HATU (701 mg, 1,844 mmol) a TA, después se agitó a la misma temperatura durante 16 h. (Disolvente de TLC: MeOH al 5 % en EtOAc, F*r*: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo (10 ml) y acetato de etilo (15 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto, y este se purificó por HPLC prep. (Columna: XBridge C 18 (75 x 4,6 mm, 3.5µ), Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 0,01 M, B: ACN; Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 8/95, 12/95, 12,1/5, 15/5: Temp. de la Columna: ambiente, Caudal: 1,0 ml/min: Diluyente: ACN) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-((*R*)-2-hidroxipropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (120 mg, 0,311 mmol, rendimiento del 33,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 383,09 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,46 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,08 (s, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 1H), 8,21 - 8,17 (m, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,03 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 1,10 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,23 (s a, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,74 (ddd, *J* = 13,70, 6,47, 2,85 Hz, 1H), 3,42 (ddd, *J* = 13,70, 8,00, 5,70 Hz, 1H), 3,32 - 3,09 (m, 3H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H).

Ejemplo 204

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-*N*5-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



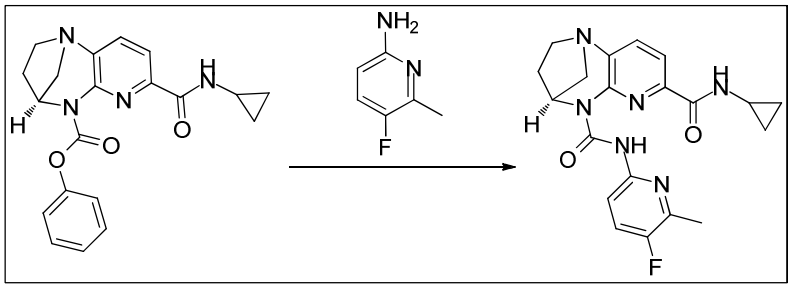
A una solución agitada de pirimidin-2-amina (157 mg, 1,647 mmol) en THF (20 ml), se añadió una solución de LiHMDS 1 M (2,74 ml, 2,74 mmol), gota a gota, a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 min, después se añadió una solución de 7-

(ciclopropilcarbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (500 mg, 1,372 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a TA durante 6 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Valor de Fr: 0,3). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, eluyente MeOH al 2,8 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (280 mg, 0,761 mmol, rendimiento del 55,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 366,09 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,43 min

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,74 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,82 Hz, 2H), 7,80 - 8,02 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 4,93 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 2,98 - 3,13 (m, 3H), 2,19 - 2,43 (m, 1H), 1,94 - 2,15 (m, 1H), 0,73 - 0,99 (m, 4H)

Ejemplo 205

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



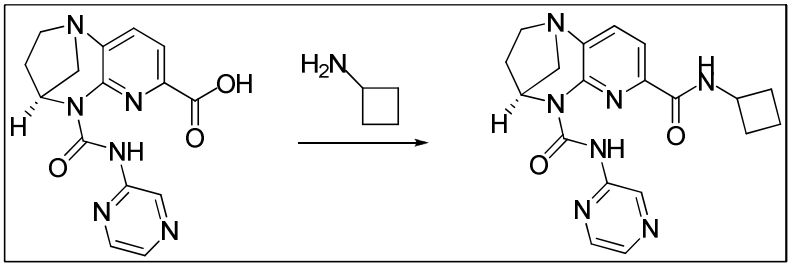
A una solución agitada de 5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (346 mg, 2,74 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió una solución de LiHMDS 1,0 M (2,74 ml, 2,74 mmol) en THF a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 7-(ciclopropilcarbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (500 mg, 1,372 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a TA durante 6 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,5). La mezcla de reacción se inactivó

con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: MeOH al 4 % en DCM) para proporcionar un sólido pegajoso. El sólido pegajoso se lavó con una mezcla de éter dietílico (5 ml) y *n*-pentano (10 ml), se filtró y se secó bien para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (220 mg, 0,552 mmol, rendimiento del 40,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 397,08 $[M+H]^+$, T_r = 2,09 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,80 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,99, 3,51 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,66 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,51 (d, *J* = 2,85 Hz, 3H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 0,96 - 0,89 (m, 2H), 0,77- 0,68 (m, 2H).

Ejemplo 206

Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclobutil-*N*5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



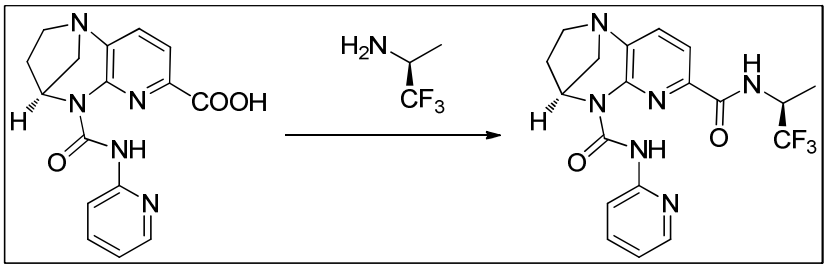
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,532 mmol) en DMF (10 ml), se añadió HATU (874 mg, 2,298 mmol), seguido de TEA (0,641 ml, 4,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Después, se añadió ciclobutanamina (218 mg, 3,06 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Fr: 0,4; UV activo). Se añadió agua (25 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto

en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente MeOH al 0,5-1,5 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-N7-ciclobutil-N5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (450 mg, 1,183 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 380,11 $[M+H]^+$; *Tr* = 1,83 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,44 (s, 1H), 9,54 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 2,52, 1,64 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,74 (d a, *J* = 7,02 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,62 - 4,84 (m, 1H), 3,08 - 3,28 (m, 3H), 2,94 - 3,05 (m, 1H), 2,40 - 2,48 (m, 2H), 2,16 - 2,37 (m, 3H), 1,95 - 2,11 (m, 1H), 1,73 - 1,92 (m, 2H).

Ejemplo 207

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



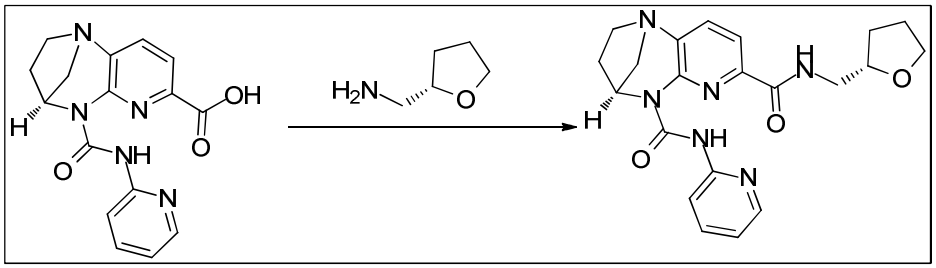
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron HATU (701 mg, 1,844 mmol) y DIPEA (0,322 ml, 1,844 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. A esta mezcla de reacción se añadió (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina, hidrocloruro (207 mg, 1,383 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro. Valor de Fr: 0,25). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto puro, (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-

dicarboxamida (190 mg, 0,450 mmol, rendimiento del 48,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 421,06 $[M+H]^+$, T_r = 3,44 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,25 (s, 1H), 8,33- 8,19 (m, 1H), 8,20- 8,08 (m, 1H), 8,04- 7,87 (m, 2H), 7,68 - 7,65 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 5,75 - 5,60 (m, 1H), 5,16 - 4,92 (m, 1H), 3,34 - 3,16 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,64 - 1,48 (m, 3H).

Ejemplo 208

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(((*S*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



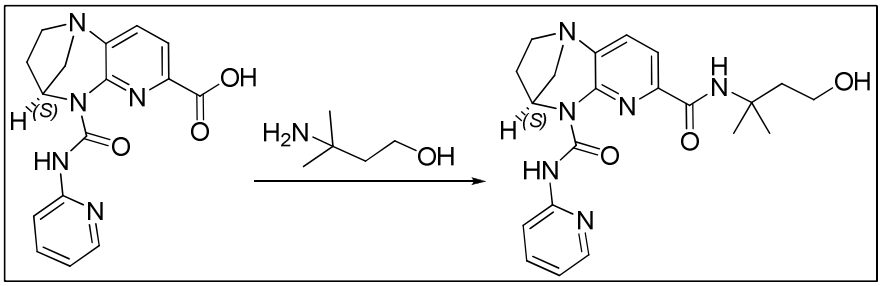
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol) y HATU (701 mg, 1,844 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Después, se añadió (*S*)-(tetrahidrofurano-2-il) metanamina (0,236 ml, 1,844 mmol) a 24-27 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente; acetato de etilo al 90 % en hexano) para proporcionar el compuesto deseado con una pureza del 75 %, que se purificó adicionalmente por HPLC prep. (condiciones; FM A: bicarbonato de amonio 5 Mm (Ac), FM B: Acetonitrilo, Columna: Xbridge (150x30) mm, 5 µ, Método: isocrático 65:35; Flujo: 19 ml/min, Solubilidad: THF+CAN+MEOH) para proporcionar el producto deseado (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(((*S*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida
(128 mg, 0,313 mmol, rendimiento del 33,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (*m/z*): 409,15 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,75 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,57 (s, 1H), 8,39 - 8,22 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 1H), 7,6 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 6,58, 5,48 Hz, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,59 (dt, *J* = 13,32, 6,39 Hz, 1H), 3,37 - 3,17 (m, 3H), 3,13 (d, *J* = 12,28 Hz, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 1,83 (m, 5H), 1,82 - 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 209

Síntesis de (4*S*)-N7-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-b][1, 4] diazepin-5, 7(2H)-dicarboxamida



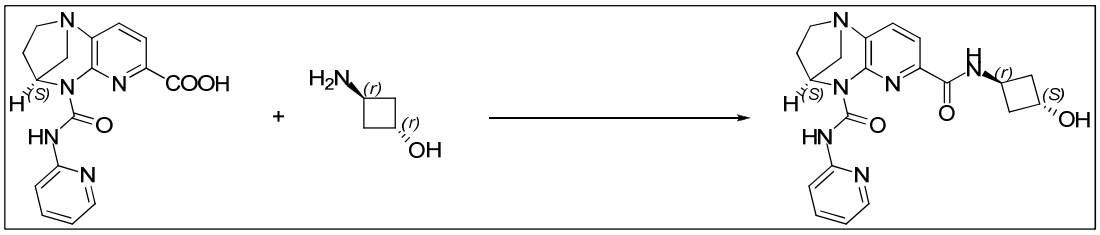
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol) en DMF (4 ml) a 0 ºC se añadió HATU (1169 mg, 3,07 mmol) y DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 3-amino-3-metilbutan-1-ol (174 mg, 1,691 mmol) a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, después se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, eluyente: metanol al 5 % en DCM) para obtener el compuesto deseado con una pureza del 87 % que se purificó adicionalmente por HPLC prep. (Columna: XBridge C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µ); Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 5 mM; B: ACN, Gradiente: Tiempo/% de B: 0/10,1/10,10/50,15/50,18/98,20/98,20,1/10,25/10; Temp. de la Columna: Ambiente; Caudal: 0,8ml/min; Diluyente: ACN) para dar el compuesto deseado en forma de una goma incolora. El producto se disolvió en agua (25 ml) y ACN (20 ml), se mantuvo para liofilización, para dar (4*S*)-N7-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (120 mg, 0,291 mmol, rendimiento del 18,94 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM

(*m/z*): 411,16 $[M+H]^+$, T_r = 1,71 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,64 (s, 1H), 8,29 (d a, *J* = 3,95 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,76 - 7,96 (m, 1H), 7,59 - 7,75 (m, 3H), 7,12 (dd, *J* = 6,91, 5,37 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,41 (s a, 1H), 3,43 - 3,67 (m, 2H), 3,02 - 3,27 (m, 3H), 2,81 - 3,00 (m, 1H), 2,14 - 2,47 (m, 3H), 1,86 - 2,13 (m, 1H), 1,46 (s, 6H)

Ejemplo 210

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

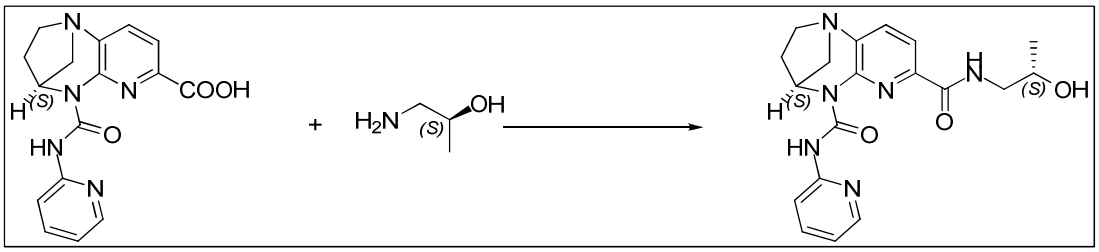


A una suspensión de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metano pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) e hidrocloruro de (1*r*,3*r*)-3-aminociclobutanol (171 mg, 1,383 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron DIEA (0,805 ml, 4,61 mmol) seguido de HATU (701 mg, 1,844 mmol) a TA, después se agitó a la misma temperatura durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en acetato de etilo; F*r*: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo (20 ml) y acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto, después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, columna eluida a MeOH al 5 % en acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (122 mg, 0,303 mmol, rendimiento del 32,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 395,07 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,47 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,19 (s, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 0,88 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 3,15- 3,10 (m, 1H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,05 (dt, *J* = 14,09, 6,88 Hz, 1H).

Ejemplo 211

Síntesis de (4*S*)-*N*7-((*S*)-2-hidroxipropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

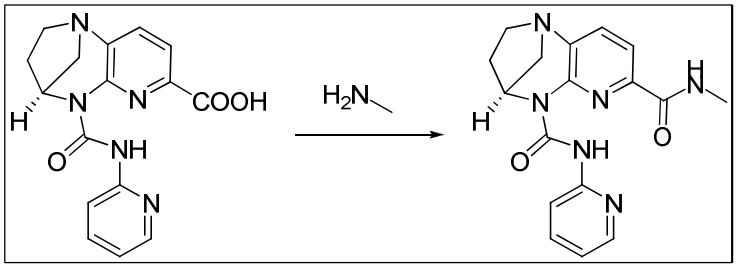


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) y (*S*)-1-aminopropan-2-ol (104 mg, 1,383 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol) seguido de HATU (701 mg, 1,844 mmol) a TA, después se agitó a la misma temperatura durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro; Fr: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo (10 ml) y acetato de etilo (15 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. Se purificó por HPLC prep. (Condiciones: Columna: XBridge C 18 (75 x 4,6 mm, 3,5 µ): Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 0,01 M, B: ACN: Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 8/95, 12/95, 12,1/5, 15/5: Temp. de la Columna: ambiente, Caudal: 1,0 ml/min: Diluyente: ACN) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-((S)-2-hidroxipropil)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (143 mg, 0,371 mmol, rendimiento del 40,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 383,09 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,48 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,05 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 3,73 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,03 (ddd, *J* = 7,29, 5,10, 0,99 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,78 (ddd, *J* = 13,70, 6,91, 2,85 Hz, 1H), 3,34 (ddd, *J* = 13,59, 8,33, 5,26 Hz, 1H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,34 (ddt, *J* = 14,22, 8,69, 5,54, 5,54 Hz, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H)

Ejemplo 212

Síntesis de (4*S*)-N7-metil-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

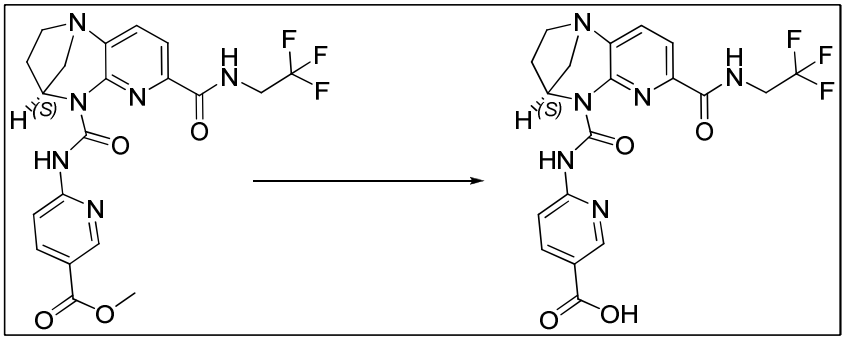


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron DIPEA (0,322 ml, 1,844 mmol) seguido de HATU (701 mg, 1,844 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió metanamina (43,0 mg, 1,383 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: F_r : 0,6, metanol al 5 % en DCM). La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: metanol al 2 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-metil-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (110 mg, 0,316 mmol, rendimiento del 34,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 339,1 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,54 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,72 (s, 1H), 8,35 - 8,18 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,80, 5,26 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 3,30 - 3,10 (m, 6H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,05 (dt, *J* = 14,41, 7,37 Hz, 1H).

Ejemplo 213

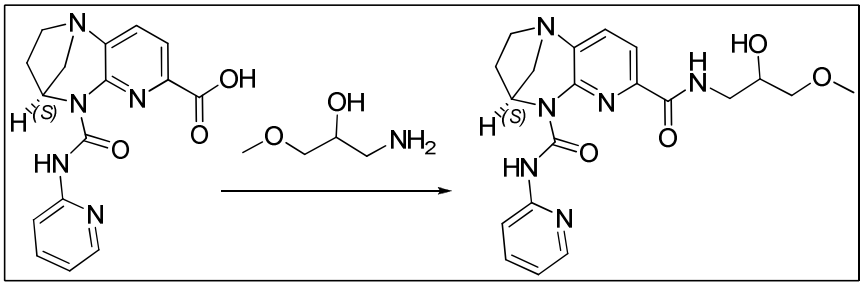
Síntesis de ácido 6-((4*S*)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)nicotínico



A una solución agitada de 6-((4*S*)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)nicotinato de metilo (2,7 g, 5,81 mmol) en THF (20 ml), metanol (20 ml) y agua (6,00 ml), a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió LiOH (0,139 g, 5,81 mmol) en una porción y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se concentró a la mitad del volumen y se diluyó con agua fría, después se neutralizó con ácido cítrico. Durante el proceso precipitó un sólido de color pardo pálido, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar ácido 6-((4*S*)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)nicotínico (900 mg, 1,942 mmol, rendimiento del 33,4 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 451,12 $[M+H]^+$, T_r = 1,84 min. **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,61 (s, 1H), 13,08 - 13,25 (m, 1H), 8,86 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 8,61 (t a, *J* = 6,36 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,77, 2,19 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 5,44 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,25 - 4,41 (m, 2H), 3,06 - 3,23 (m, 3H), 2,96 - 3,03 (m, 1H), 2,18 - 2,34 (m, 1H), 1,97 (dt, *J* = 14,20, 7,26 Hz, 1H)

Ejemplo 214

Síntesis de (4*S*)-N7-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



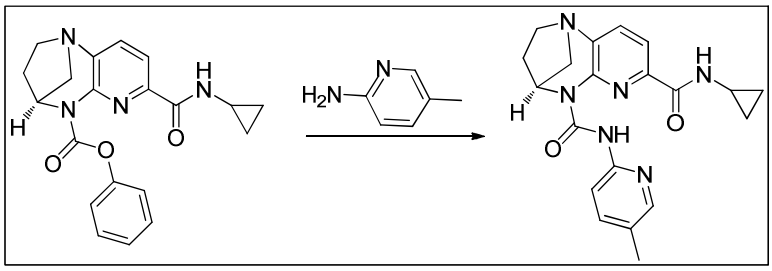
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (800 mg, 2,459 mmol), en DMF (4 ml) a 0 ºC, se añadió HATU (1870 mg, 4,92 mmol) y DIPEA (1,288 ml, 7,38 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 1-amino-3-metoxipropan-2-ol (284 mg, 2,71 mmol) a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (40 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice, MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar la mezcla diastereomérica (500 mg, HPLC-91 %) en forma de un sólido altamente viscoso. La mezcla diastereomérica se separó adicionalmente por SFC (Columna/dimensiones: Lux Amylose-2 (250 x 30) mm; % de CO_2: 50,0 %; % de codisolvente: 50,0 % (MeOH al 100 %); Flujo total: 70,0 g/min; Contrapresión: 100. 0 bar; UV: 259 nm; Tiempo de pila: 10,50 min; Carga/Iny.: 26 mg; Solubilidad: MeOH: Detalles del instrumento: Thar SFC-80) para dar dos enantiómeros individuales desconocidos. La fracción de elusión más rápida de la SFC se concentró, se lavó con éter dietílico para dar 180 mg del pico deseado solo, con impurezas alifáticas, que se purificaron adicionalmente por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice, MeOH al 5 % en DCM) seguido de liofilización para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-N7-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (128 mg, 0,303 mmol, rendimiento del 12,32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 413,14 $[M+H]^+$, T_r = 1,45 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,24 (s, 1H), 8,11 - 8,35 (m, 3H), 7,86 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,59 - 7,78 (m, 2H), 6,90 - 7,15 (m, 1H), 5,65 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,06 - 4,33 (m, 2H), 3,82 (ddd, *J* = 13,87, 6,52, 3,73 Hz, 1H), 3,43 - 3,64 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,10 - 3,30 (m, 3H), 2,94 - 3,07 (m, 1H), 2,33 (dddd, *J* = 14,03, 9,81, 5,97, 4,17 Hz, 1H),

1,99 - 2,13 (m, 1H).

Ejemplo 215

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

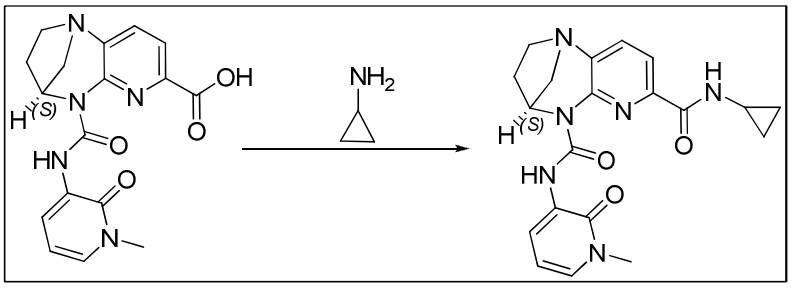


A una solución agitada de 5-metilpiridin-2-amina (297 mg, 2,74 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió una solución de LiHMDS 1,0 M (2,74 ml, 2,74 mmol) en THF a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 7-(ciclopropilcarbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (500 mg, 1,372 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,5). La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, Eluyente: MeOH al 4 % en DCM) para proporcionar un sólido pegajoso. El sólido pegajoso se lavó con una mezcla de éter dietílico (5 ml) y *n*-pentano (15 ml), para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (315 mg, 0,830 mmol, rendimiento del 60,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 379,12 $[M+H]^+$, T_r = 1,89 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,24 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,59 - 7,43 (m, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 3,28 - 3,07 (m, 4H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 4H), 2,13 - 1,92 (m, 1H), 1,00 - 0,81 (m, 4H).

Ejemplo 216

Síntesis de (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

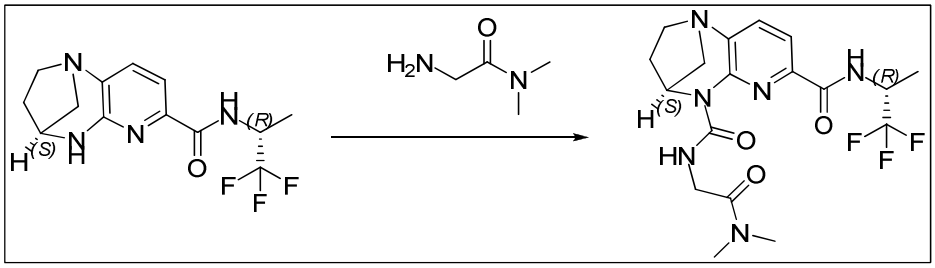


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (350 mg, 0,985 mmol) en DMF (3,5 ml) a 0 ºC se añadió HATU (749 mg, 1,970 mmol), DIPEA (0,516 ml, 2,95 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió ciclopropanamina (67,5 mg, 1,182 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (80 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, eluyente EtOAc al 100 %) para proporcionar (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (250 mg, 0,623 mmol, rendimiento del 63,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 395,10 $[M+H]^+$, T_r = 1,73 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,20 (s, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,38 (dd, *J* = 7,56, 1,64 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,80, 1,53 Hz, 1H), 6,31 (t, *J* = 7,13 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,11 - 3,28 (m, 4H), 2,98 (d, *J* = 3,29 Hz, 1H), 2,24 - 2,34 (m, 1H), 2,00 (dt, *J* = 14,36, 7,29 Hz, 1H), 0,91 - 0,97 (m, 2H), 0,78 - 0,86 (m, 2H)

Ejemplo 217

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

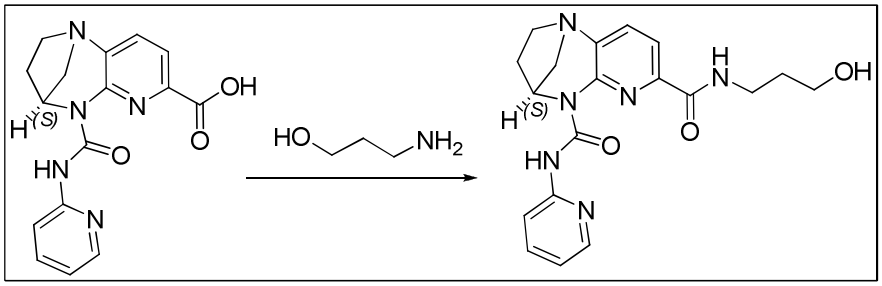


A una solución agitada de (4*S*)-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (1 g, 3,33 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió TEA (2,321 ml, 16,65 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 10 min. Después, se añadió trifosgeno (0,988 g, 3,33 mmol) en una porción a 0 ºC. La suspensión de color amarillo resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Después de 45 min, la solución en THF (4 ml) de 2-amino-N,N-dimetilacetamida (0,340 g, 3,33 mmol) se añadió a 0 ºC durante un periodo de 5 min. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 70 ºC durante 24 h. (TLC: MeOH al 10 %\DCM; Fr: 0,4; UV activo) y se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 mM (Ac.), FM B: acetonitrilo; columna: Kromasil fenilo (150 x 25), 10 u; Método: Isocrático (A:B) = 50:50; Flujo: 20ml/min, Solubilidad: ACN) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-*N*7-*((R)*-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida, en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 429,09 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,86 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10,14 (t, *J* = 3,62 Hz, 1H), 9,13 (d, *J* = 9,21 Hz, 1H), 7,65 - 7,92 (m, 2H), 5,45 (dd, *J* = 5,92, 2,63 Hz, 1H), 5,09 - 4,85 (m, 1H), 4,24 (d, *J* = 3,29 Hz, 2H), 3,30 - 3,12 (m, 1H), 3,08 - 2,88 (m, 4H), 2,9 - 2,50 (dt, *J* = 3,67, 1,78 Hz, 5H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 1,82 (dt, *J* = 13,76, 7,04 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 218

Síntesis de (4*S*)-N7-(3-hidroxipropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

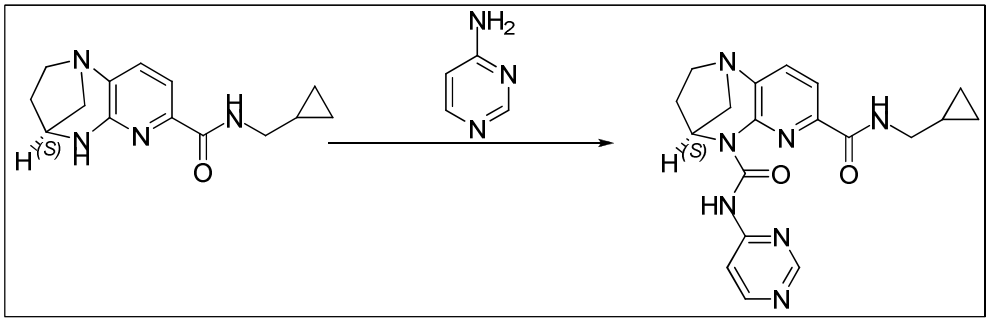


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) a 0 ºC se añadió HATU (701 mg, 1,844 mmol), DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 3-aminopropan-1-ol (76 mg, 1,014 mmol) a 0 ºC y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, después se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, eluyente metanol al 5 % en DCM) para obtener el compuesto deseado con una pureza del 90 %, que se purificó adicionalmente por HPLC prep. (Columna: XBridge C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µ); Fase móvil A: bicarbonato de amonio 0,01 mM; B-CAN; Tiempo de gradiente/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 8/95, 12/95, 12,5/5, 15/5; Temp. de columna: Ambiente, Caudal: 0,8ml/min, Diluyente: ACN) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro. Este se disolvió en agua (25 ml) y ACN (10 ml) y se mantuvo para liofilización, para proporcionar (4*S*)-N7-(3-hidroxipropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (110 mg, 0,284 mmol, rendimiento del 30,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 383,12 $[M+H]^+$, T_r = 2,94 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,42 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,22 - 8,33 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,58 - 7,81 (m, 2H), 7,03 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 0,88 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,68 - 3,89 (m, 5H), 3,11 - 3,30 (m, 3H), 2,98 - 3,06 (m, 1H), 2,20 - 2,42 (m, 1H), 1,83 - 2,10 (m, 3H).

Ejemplo 219

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(pirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metano pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

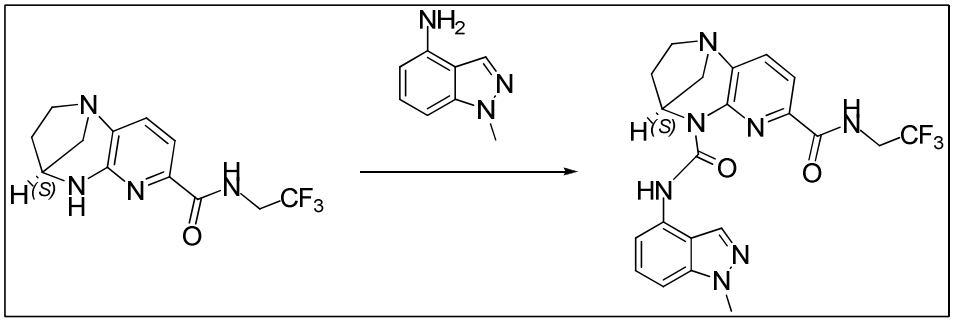


A una solución agitada de (4*S*)-*N*-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 2,323 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió trifosgeno (689 mg, 2,323 mmol) seguido de TEA (1,295 ml, 9,29 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a TA durante 45 min, se añadió pirimidin-4-amina (265 mg, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 65 ºC durante 12 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,4; UV activo). Después, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto deseado que se purificó por HPLC prep. (condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (Ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: Krom fenilo (150 x 25) 10 u; Método: Isocrático (A:B) = 55:45; Flujo: 20 ml/min, Solubilidad: ACN+MEOH) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-(ciclopropilmetil)-*N*5-(pirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (91 mg, 0,236 mmol, rendimiento del 10,14 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. CLEM (*m/z*): 380,09 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,73 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,48 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,38 - 8,11 (m, 1H), 8,04 (dd, *J* = 5,70, 1,32 Hz, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 2H), 5,44 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,22 - 3,06 (m, 3H), 2,97 (dd, *J* = 12,06, 3,29 Hz, 1H), 2,38 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 1,85 (m, 1H), 1,34 (s a, 1H), 0,51 - 0,39 (m, 2H), 0,34 - 0,20 (m, 2H).

Ejemplo 220

Síntesis de (4*S*)-N5-(1-metil-1H-indazol-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

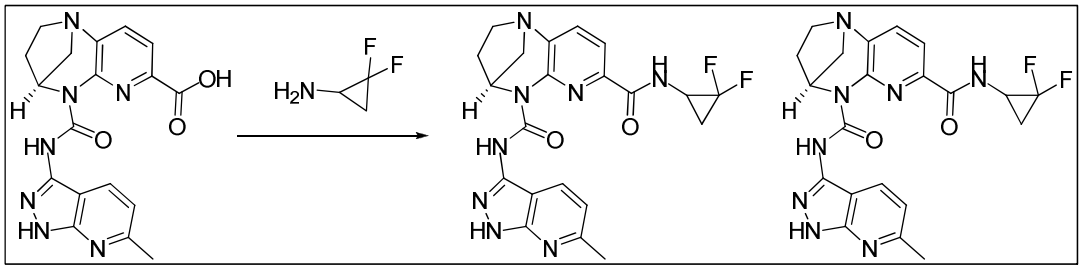


A una solución agitada de (4*S*)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (400 mg, 1,397 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron trifosgeno (249 mg, 0,838 mmol) y DIPEA (1,220 ml, 6,99 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC y después la mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 30 min y se añadió 1-metil-1H-indazol-4-amina (308 mg, 2,096 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 15 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 %/DCM, Fr- 0,4). Después, la mezcla de reacción se vertió en al agua fría (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, MeOH al 3 % en DCM) **para proporcionar** el producto deseado, (4*S*)-N5-(1-metil-1H-indazol-4-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (310 mg, 0,646 mmol, rendimiento del 46,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*): 460,09 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,86 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 11,82 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 5,72 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,12 - 3,89 (m, 5H), 3,33 - 3,12 (m, 3H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,12 (dt, *J* = 14,14, 6,96 Hz, 1H).

Ejemplo 221

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



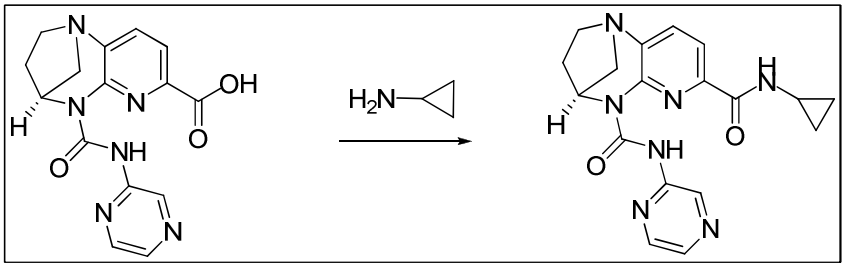
A una solución de ácido (4*S*)-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,318 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron HATU (601 mg, 1,582 mmol) y DIPEA (0,460 ml, 2,64 mmol) a temperatura ambiente. A esto se añadió 2,2-difluorociclopropanamina, hidrocloruro (188 mg, 1,450 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: metanol al 10 % en DCM. Valor de Fr: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando una columna de gel de sílice 100-200 gel de sílice y se eluyó con metanol al 2 % en DCM) para proporcionar mezcla de diastereómeros y se sometió a separación de SFC para proporcionar un material como un Pico I y un Pico-II.

Pico II: (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (215 mg, 0,469 mmol, rendimiento del 35,6 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*): 455,12 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,69 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,14 (m, 1H), 10,47 (d, *J* = 12,28 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 3,34 - 3,11 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,76 - 2,61 (m, 1H), 2,46 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,74 - 1,72 (m, 1H).

Ejemplo 222

Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

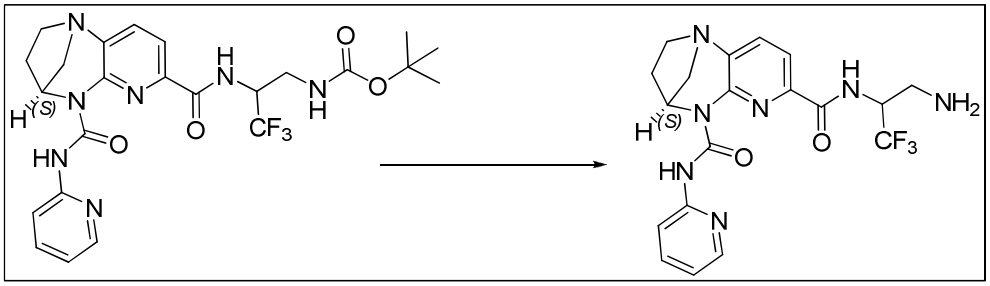


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,532 mmol) en DMF (10 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HATU (874 mg, 2,298 mmol), seguido de TEA (0,641 ml, 4,60 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió ciclopropanamina (175 mg, 3,06 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Fr: 0,4; UV activo). Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente MeOH al 0,5-1,5 % en DCM), seguido de HPLC preparativa (Columna: Xbridge (30 x 250) mm 5µ; FM A: bicarbonato de amonio 5 mM (ac.), FM B: Acetonitrilo; Método: 0/23, 10/50; Flujo: 20 ml/min; Solubilidad: MeOH+Acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (130 mg, 0,355 mmol, rendimiento del 23,19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 366,01 $[M+H]^+$; *Tr* = 1,65 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,44 (s, 1H), 9,52 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 2,52, 1,64 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 2H), 5,65 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,00 - 3,30 (m, 5H), 2,22 - 2,42 (m, 1H), 1,94 - 2,18 (m, 1H), 0,75 - 1,00 (m, 4H).

Ejemplo 223

Síntesis de (4*S*)-N7-(3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



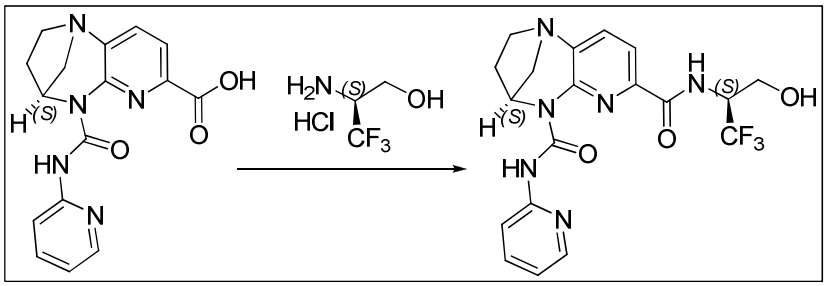
A una solución agitada de (3,3,3-trifluoro-2-((4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (1,1 g, 2,054 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a TA, en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de HCl 4 M (10 ml, 40,0 mmol) en una carga y se agitó durante 4 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en EtOAc: F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (Columna de gel de sílice, MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar la mezcla diastereomérica (800 mg, HPLC-94 %) en forma de un líquido altamente viscoso. La mezcla diastereomérica se separó adicionalmente por SFC (Columna/dimensiones: Chiralcel OD-H (250 x 21 mm); % de CO_2: 65,0; % de codisolvente: 35,0 (MeOH al 100 %); Flujo total: 60,0 g/min; Contrapresión: 100,0 bar; UV: 261 nm; Tiempo de pila: 2,0 min; Carga/iny.: 4,0 mg; Solubilidad: MeOH; N.º. total de inyecciones: 220; Detalles del instrumento*:* Marca/Modelo: Thar SFC-80) para dar dos enantiómeros individuales desconocidos. Las fracciones de elusión más lenta de la SFC se concentraron, seguido de liofilización para proporcionar (4*S*)-N7-(3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (188 mg, 0,432 mmol, rendimiento del 21,02 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 436,11 $[M+H]^+$, T_r = 1,42 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,94 (s, 1H), 8,17 - 8,36 (m, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,84 (td, *J* = 7,84, 1,86 Hz, 1H), 7,65 - 7,79 (m, 2H), 7,12 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 0,88 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,68 - 4,87 (m, 1H), 2,96 - 3,23 (m, 6H), 2,14 - 2,34 (m, 1H), 1,92 (dt, *J* = 14,03, 7,02 Hz, 1H), 1,81 (s a, 2H).

Ejemplo 224

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridin-3-il)-N7-((*S*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-

dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

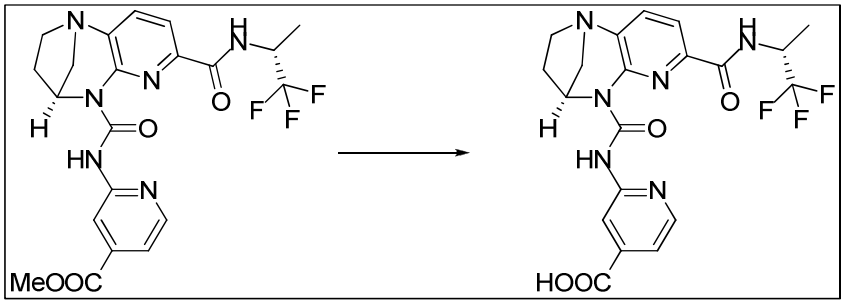


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,230 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC se añadió HATU (935 mg, 2,459 mmol) y DIPEA (0,644 ml, 3,69 mmol) y se agitó durante 20 min. Después, se añadió hidrocloruro de (*S*)-2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (305 mg, 1,844 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna de gel de sílice, MeOH al 3,5 % en DCM), seguido de HPLC preparativa (Columna: PHENOMENEX PHYNY HEXYL (21,2 x 250); fase móvil A: bicarbonato de amonio 5 mM (ac.); fase móvil B: Acetonitrilo; Método: 98:2; Flujo: 19ml/min; Solubilidad: agua) para proporcionar (4*S*)-N5-(piridin-3-il)-N7-((*S*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (87 mg, 0,198 mmol, rendimiento del 16,11 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 437,08 $[M+H]^+$, T_r = 1,3 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,72 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 4,60, 1,10 Hz, 1H), 8,10 (dt, *J* = 8,39, 1,84 Hz, 1H), 7,63 - 7,80 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,33, 4,60 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,92, 2,85 Hz, 1H), 5,18 (t, *J* = 6,03 Hz, 1H), 4,77 - 4,94 (m, 1H), 3,69 - 3,87 (m, 2H), 3,04 - 3,27 (m, 3H), 2,91 - 3,02 (m, 1H), 2,16 - 2,32 (m, 1H), 1,81 - 1,96 (m, 1H).

Ejemplo 225

Síntesis de ácido 2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotínico

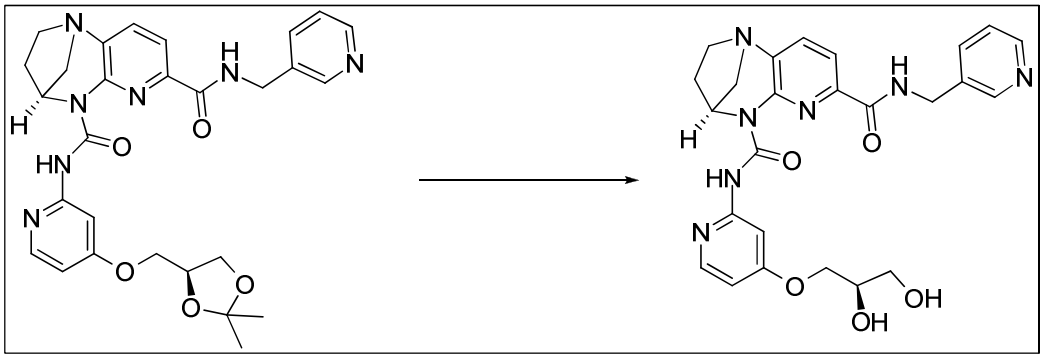


A una solución agitada de 2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo (800 mg, 1,672 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH (60,1 mg, 2,508 mmol) a TA y se agitó durante 2 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo puro; F*r*: 0,2; UV activo). El disolvente orgánico se retiró y se neutralizó con HCl al 5 %, después el sólido obtenido se filtró y se lavó con *n*-pentano (10 ml x 3) para proporcionar el producto deseado, ácido 2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotínico (600 mg, 1,283 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 465,15 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,97 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d$_6$*): δ ppm 13,65 (s a, 1H), 13,14 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 5,04, 1,32 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,96 (dc, *J* = 15,84, 7,65 Hz, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 3H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,97 (dt, *J* = 13,98, 7,15 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 226

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-(piridin-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

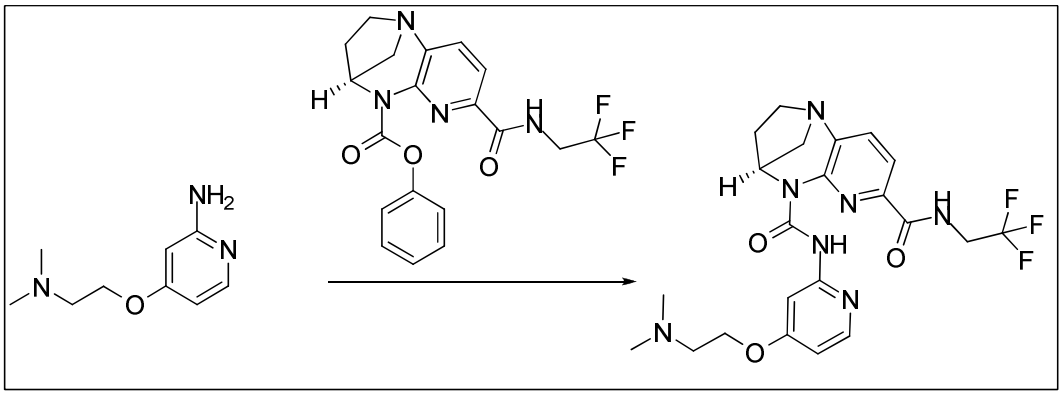


A una solución de (4*S*)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-(piridin-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 0,916 mmol) en metanol (10 ml) a TA se añadió HCl ac. (0,080 ml, 0,916 mmol) y se agitó durante 2 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 %, Valor de Fr: 0,2). La mezcla de reacción se repartió entre una solución ac. saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y DCM (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 30 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-(piridin-3-ilmetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (260 mg, 0,506 mmol, rendimiento del 55,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 506,24 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,13 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,67 (s, 1H), 8,76 (t a, *J* = 5,92 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 4,82, 1,32 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,78 (d a, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 7,89, 4,82 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H).

Ejemplo 227

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



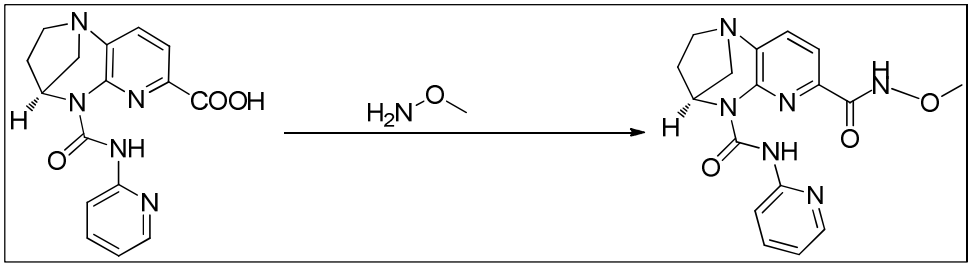
A una solución agitada de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina (400 mg, 2,207 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió una solución de LiHMDS 1,0 M (4,41 ml, 4,41 mmol) en THF a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción

resultante se agitó a -78 ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (897 mg, 2,207 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a TA durante 6 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: MeOH al 4 % en DCM) y se siguió de purificación a través de HPLC prep. (condición de HPLC prep.: FM A: ácido trifluoroacético al 0,1 % (Ac.), FM B: Acetonitrilo, Columna: Sun fire C18 (150 x 19mm x 10u); Método: 0/10, 1/10, 7/25, 7,5/100, 10/100, 10,5/10, 15/10; Solubilidad: ACN+THF+AGUA+FA; Flujo: 18 ml/min.) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopiri do[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (370 mg, 0,748 mmol, rendimiento del 33,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 494,18 $[M+H]^+$, T_r = 1,32 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,65 (s, 1H), 8,67 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 6,60 (dd, *J* = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 4,20 (dt, *J* = 13,9, 5,7 Hz, 4H), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 3,03 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 7H), 2,06 (dt, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 228

Síntesis de (4*S*)-*N*7-metoxi-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



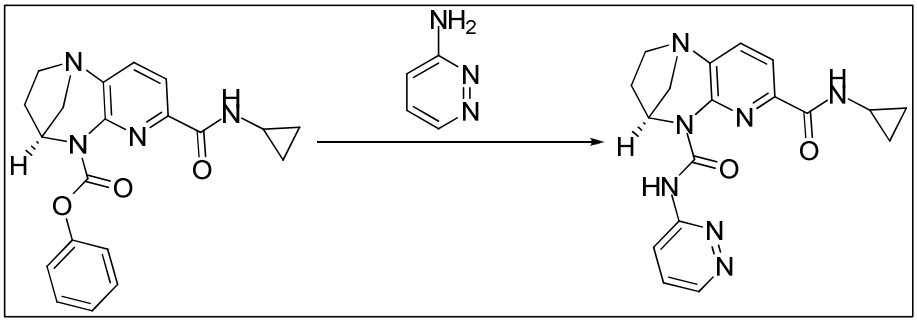
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-

metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol), DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol) y HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), se añadió O-metilhidroxilamina (72,3 mg, 1,537 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. (TLC: MeOH al 5 %\DCM; Fr: 0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por combi-flash para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*7-metoxi-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (167 mg, 0,471 mmol, rendimiento del 30,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 355,1 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,42 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,96 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 8,44 - 8,19 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,12 (ddd, *J* = 7,29, 4,88, 0,99 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,21- 2,95 (m, 4H), 2,36 - 2,13 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 229

Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(piridazin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



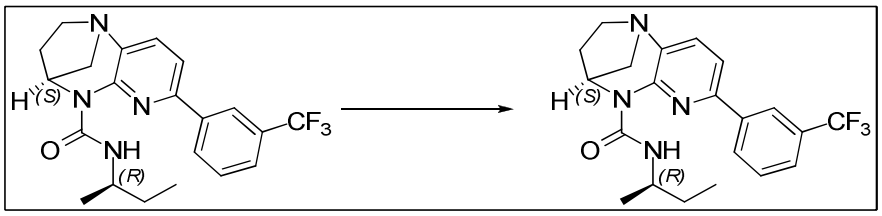
A una solución agitada de piridazin-3-amina (196 mg, 2,058 mmol) en THF (5 ml), se añadió una solución de LiHMDS 1 M (2,74 ml, 2,74 mmol), gota a gota, a -78 ºC y se agitó durante 30 min, después se añadió una solución de 7-(ciclopropilcarbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (500 mg, 1,372 mmol) en THF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a TA durante 6 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl

ac. (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto deseado. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, eluyente MeOH al 0,5-2,5 % en DCM) y el compuesto resultante se trituró con pentano (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar (4*S*)-N7-ciclopropil-N5-(piridazin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (380 mg, 1,039 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 366,01 $[M+H]^+$; *Tr* = 1,65 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14,0 (s, 1H), 8,94 (dd, *J* = 4,82, 1,53 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,99, 1,53 Hz, 1H), 7,85 - 8,07 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,99, 4,82 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 3,09 - 3,31 (m, 4H), 2,97 - 3,08 (m, 1H), 2,19 - 2,44 (m, 1H), 1,96 - 2,12 (m, 1H), 0,87 - 1,11 (m, 4H).

Ejemplo 230

Síntesis de (4*S*)-N-((*R*)-sec-butil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxamida, Hidrocloruro



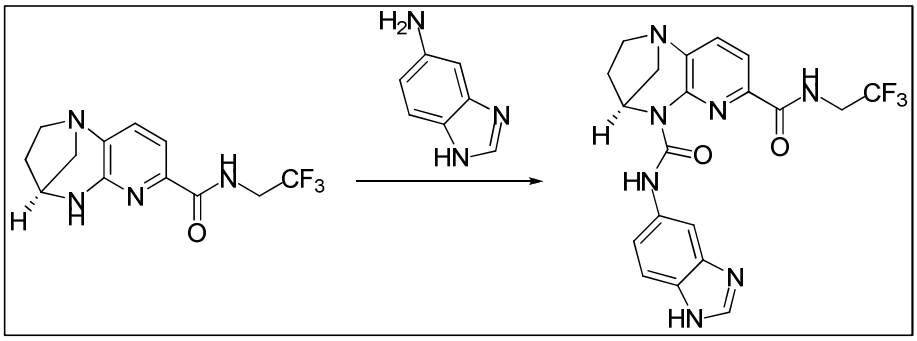
A una suspensión agitada de (4*S*)-N-((*R*)-sec-butil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxamida (150 mg, 0,371 mmol) en éter dietílico (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió HCl 2,0 M en éter dietílico (0,185 ml, 0,371 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,2, UV activo). El disolvente se evaporó a presión reducida y el material en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N-((*R*)-sec-butil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxamida, hidrocloruro (115 mg, 0,254 mmol, rendimiento del 68,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 405,12 $[M+H]^+$, T_r = 2,58 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9,97 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 7,95 - 7,77 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,11

Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 5,59, 3,18 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,61 – 3,41 (m, 4H), 2,42 - 2,38 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,52 (quint., *J* = 7,18 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,58 Hz, 3H), 0,92 - 0,81 (m, 3H).

Ejemplo 231

Síntesis de (4*S*)-N5-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

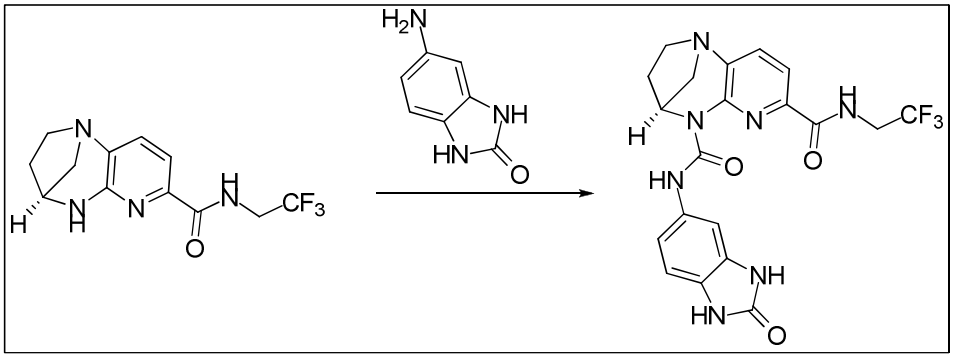


A una solución de (4*S*)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,747 mmol), trietilamina (1,217 ml, 8,73 mmol) y trifosgeno (518 mg, 1,747 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió 1H-benzo[d]imidazol-5-amina (349 mg, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 h. (TLC: Eluyente: metanol al 10 % en DCM, *Fr*: 0,4). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto (625 mg). El compuesto en bruto se purificó por HPLC prep. (Condiciones: Columna: XBridge C 18 (250 x 4,6 mm, 5µ); Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 5 mM, B: ACN, Gradiente: Tiempo/% de B: 0/10, 1/10, 10/60, 15/60, 18/98, 20/98, 20,1/10, 25/10, Temp. de la Columna: Ambiente, Caudal: 1,0 ml/min, Diluyente: ACN) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (90 mg, 0,199 mmol, rendimiento del 11,39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 446,09 $[M+H]^+$, T_r = 1,34 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,35 (m, 1H), 12,06 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 -7,55 (m, 1H), 7,50-7,24 (m, 2H), 5,48 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 4H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H).

Ejemplo 232

Síntesis de (4*S*)-N5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

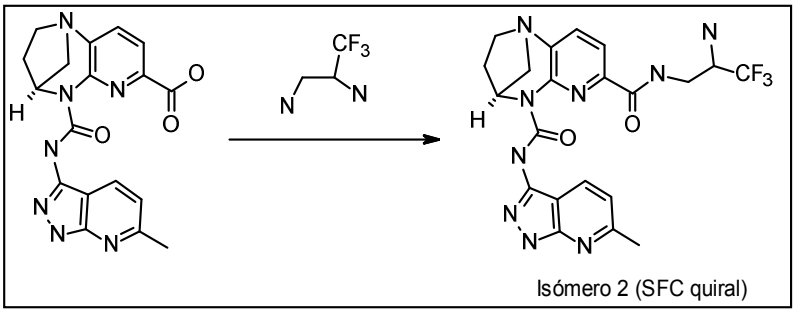


A una solución agitada de (4*S*)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,747 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadieron trietilamina (1,704 ml, 12,23 mmol) y trifosgeno (518 mg, 1,747 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 28 ºC durante 3 h. Después, se añadió 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (782 mg, 5,24 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 70 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: metanol al 10 % en DCM, *Fr*: 0,3). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en agua (100 ml) y el sólido obtenido se filtró, se secó al vacío para obtener un material en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Condiciones: Columna: X-Bridge C 18 (75 x 4,6 mm, 3.5µ); Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 5 mM, B: ACN; Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 0,8/5, 5/50, 9/98, 12/98, 12,1/5,15/5; Temp. de la Columna: ambiente, Caudal: 0,8ml/min, Diluyente: CAN) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (120 mg, 0,254 mmol, rendimiento del 14,53 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 462,07 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,50 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 12,37 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,31 (t a, *J* = 5,81 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,33, 1,75 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,48, 2,85 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 15,24, 9,32 Hz, 2H), 3,21 - 2,93 (m, 4H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 233

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(6-metil-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido-[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



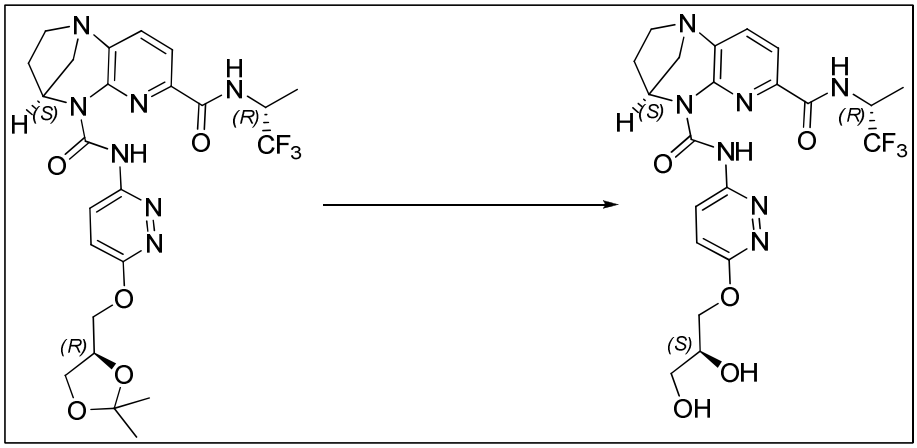
A una solución de ácido (4*S*)-5-((6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,00 g, 2,64 mmol) en DMF (50 ml) a TA se añadió HATU (1,002 g, 2,64 mmol), DIPEA (1,381 ml, 7,91 mmol) y 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (0,405 g, 3,16 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: metanol al 10 % en DCM, Valor de Fr: 0,5). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y se agitó durante 15 min a TA. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida en forma de una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron por SFC preparativa quiral (Columna: Chiralcel OD-H (250 x 21) mm, 5 µ, % de CO_2: 60,0, % de codisolvente: 40,0 (DEA al 0,5 % en metanol), Flujo total: 70,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 216 nm, Tiempo de pila: 4,0 min, Carga/Iny.: 4,0mg, Solubilidad: Metanol; N.º. total de inyecciones: 200, Detalles del instrumento: Thar SFC- 80) para dar dos isómeros individuales. Las fracciones de elusión más lenta de la SFC quiral se concentraron y se trituraron con éter dietílico para proporcionar (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(6-metil-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]-piridin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (80 mg, 0,157 mmol, rendimiento del 5,95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 253,91 $[M+H]^+$, *Tr* =1,81 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,98 (s a, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,56 (t a, *J* = 5,81 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 3,77 - 3,59 (m, 1H), 3,57 - 3,47

(m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 5H), 3,06 - 3,15 (m, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,34 - 2,20 (m, 1H), 1,95 (dt, *J* = 14,20, 7,26 Hz, 1H).

Ejemplo 234

Síntesis de (4*S*)-N5-(6-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

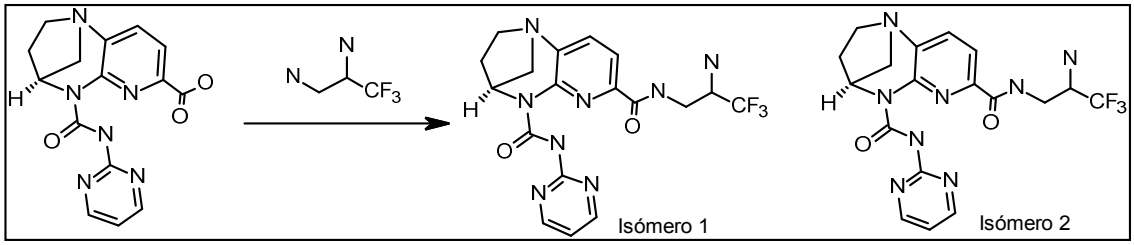


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(6-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (300 mg, 0,544 mmol) en metanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,017 ml, 0,544 mmol) a 0 ºC, gota a gota, durante un periodo de 5 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,1; UV activo). La mezcla de reacción se evaporó y se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico y el sólido obtenido se filtró, se lavó con éter dietílico (20 ml) y pentano (20 ml) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-N5-(6-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (100 mg, 0,191 mmol, rendimiento del 35,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 512,29 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,67 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,78 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,89 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 4,68 - 4,52 (m, 2H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 3,51 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,06 (dt, *J* = 14,36, 7,07 Hz, 1H), 1,68 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 235

Síntesis de (4*S*)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



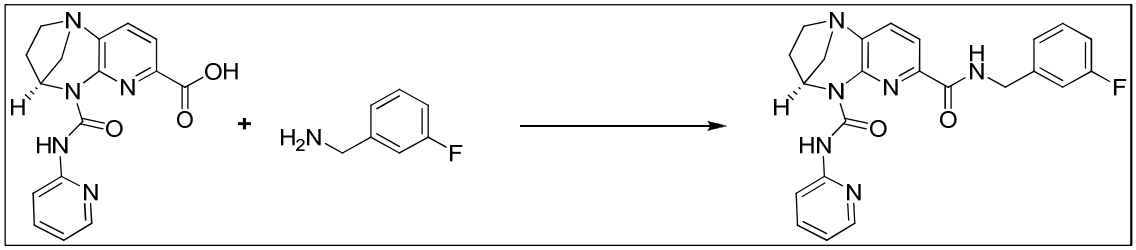
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirimidin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (4 g, 12,26 mmol) en DMF (20 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno, se añadió HATU (6,99 g, 18,39 mmol), DIPEA (6,42 ml, 36,8 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina sólida (1,884 g, 14,71 mmol) en una carga y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,3). Se añadió agua (60 ml) a la reacción y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (instrumento GRACE, columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo, el producto se eluyó en B al 30 % en A). Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron y se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar un material en forma de mezclas diastereoméricas (1,5 g, CLEM-92 %). Los diastereómeros se separaron por purificación de SFC quiral (columna/dimensiones: Chiralpak-IE (250 x 30) mm, 5 u; Fase móvil: A: Ipamina al 0,2 % en n-Hexano; B: Etanol; Isocrático: 20: 80 (A:B); Flujo: 40 ml/min; Temperatura: Ambiente; Longitud de onda: 264 nm; Tiempo de ejecución: 33 min; Tiempo de apilado: 17 min; Solubilidad: Etanol con un poco de DCM añadido; Carga/Iny.: 13,21 mg/Iny.; N.º. total de inyecciones: 114; Detalles del instrumento: Marca/Modelo: YMC prep-02) para proporcionar dos isómeros individuales con una estereoquímica absoluta desconocida. **Pico 2:** Las fracciones de elusión lenta de la SFC quiral se concentraron para proporcionar (4*S*)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-N5-(pirimidin-2-

il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (130 mg, 0,295 mmol, rendimiento del 2,407 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 437,20 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,27 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,16 - 13,59 (m, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,82 Hz, 2H), 8,44 (t a, *J* = 5,81 Hz, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 4,82 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,68 (dt, *J* = 13,15, 5,26 Hz, 1H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 3,03 - 3,23 (m, 3H), 2,94 - 3,01 (m, 1H), 2,18 - 2,32 (m, 1H), 2,12 (d a, *J* = 7,23 Hz, 2H), 1,91 (dt, *J* = 14,09, 7,32 Hz, 1H)

Ejemplo 236

Síntesis de (4*S*)-N7-(3-fluorobencil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



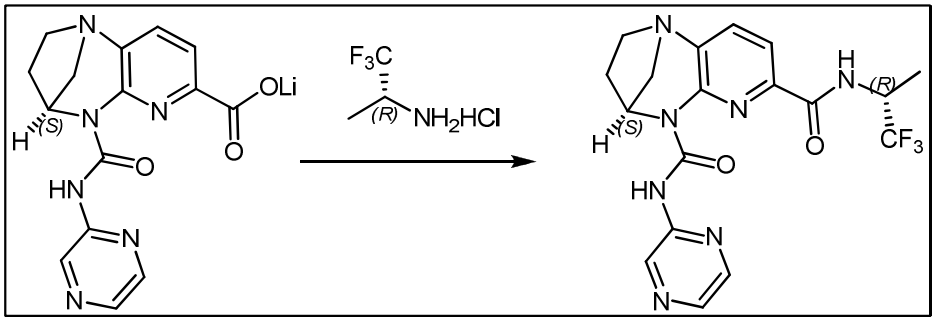
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (5 ml) a TA, se añadió (3-fluorofenil)metanamina (115 mg, 0,922 mmol) y DIPEA (0,966 ml, 5,53 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de elusión de TLC: MeOH al 10 % en DCM; F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo, eluyente B al 28 % en A). Las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar (4*S*)-N7-(3-fluorobencil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (170 mg, 0,386 mmol, rendimiento del 41,8 %) en forma de un sólido de color

blanquecino. CLEM (*m/z*): 433,16 $[M+H]^+$, T_r = 2,26 min**.**

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,68 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,07 (d a, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,80 (m, 2H), 7,80 - 7,58 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (d a, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,11 - 6,85 (m, 2H), 5,61 (s a, 1H), 4,77 (d a, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,38 - 3,19 (m, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 3,08 - 2,82 (m, 1H), 2,33 (d a, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo 237

Síntesis de (4*S*)-N5-(pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

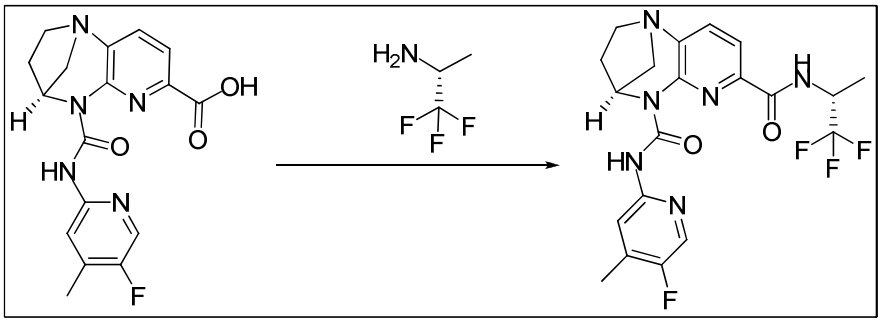


A una solución agitada de (4*S*)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxilato de litio (440 mg, 1,324 mmol) e hidrocloruro de (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (594 mg, 3,97 mmol) en DMF(15 ml) se añadieron DIPEA (1,156 ml, 6,62 mmol) y HATU (1007 mg, 2,65 mmol) a 0 ºC, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro: F*r*: 0,3; UV activo). El disolvente de la mezcla de reacción se retiró a presión reducida y se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró, el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto, después se purificó por HPLC prep. (Condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (Ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: KINETEX PHENYL HEXYL (150 x 30 mm) x 5u; Método:- 0/10, 1/10, 10/50, 15/60, Flujo: 30ml/min, Solubilidad: MeoH+Acetonitrilo+THF) para proporcionar el compuesto puro, (4*S*)-N5-(pirazin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (95 mg, 0,224 mmol, rendimiento del 16,90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 422,15 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,02 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,34 (s, 1H), 9,53 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 2,41, 1,53 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 5,67 (dd, *J* = 6,14, 3,07 Hz, 1H), 5,05 (dt, *J* = 9,65, 7,34 Hz, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 2,19 Hz, 3H).

Ejemplo 238

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



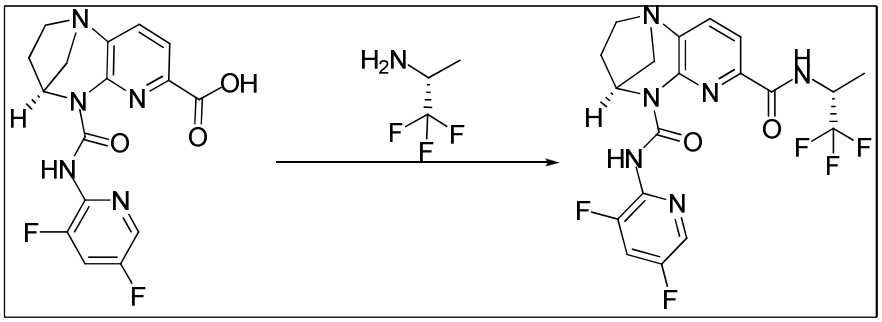
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,119 mmol) en piridina (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió EDC.HCl (429 mg, 2,239 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (152 mg, 1,343 mmol) y se continuó agitando durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Valor de Fr = 0,5). La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (instrumento GRACE, columna inversa C-18; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; el producto se eluyó en B al 95 % en A) y las fracciones recogidas se concentraron y se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (10 ml), se secó a alto vacío para proporcionar (4*S*)-N5-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (210 mg, 0,464 mmol, rendimiento del 41,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 453,14, *Tr* = 2,59.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,17 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H),

7,95 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,89 (d a, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,97 - 5,11 (m, 1H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 3,09 - 3,14 (m, 1H), 3,00 - 3,06 (m, 1H), 2,28 - 2,37 (m, 4H), 2,00 - 2,11 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 239

Síntesis de (4*S*)-N5-(3,5-difluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

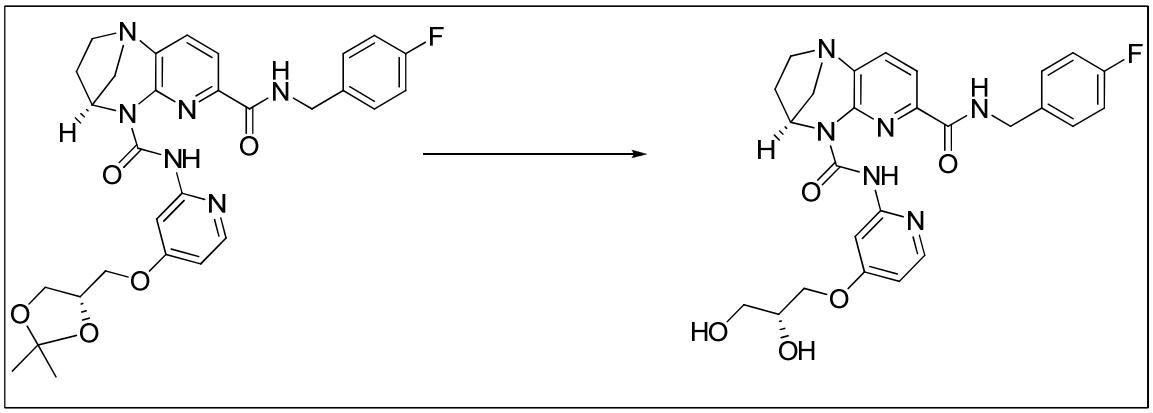


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((3,5-difluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,661 mmol) en piridina (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió EDC.HCl (637 mg, 3,32 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (188 mg, 1,661 mmol) y se continuó agitando durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Valor de Fr = 0,5). La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (instrumento GRACE, columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: Acetonitrilo, el producto se eluyó en B al 80 % en A) y las fracciones recogidas se concentraron, después el producto se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (10 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar (4*S*)-N5-(3,5-difluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida pura (360 mg, 0,784 mmol, rendimiento del 47,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 457,17, *Tr* = 1,98.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,29 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,29 - 7,44 (m, 2H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,87 - 5,03 (m, 1H), 3,12 - 3,30 (m, 3H), 3,00 - 3,05 (m, 1H), 2,26 - 2,40 (m, 1H), 2,01 - 2,15 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 240

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

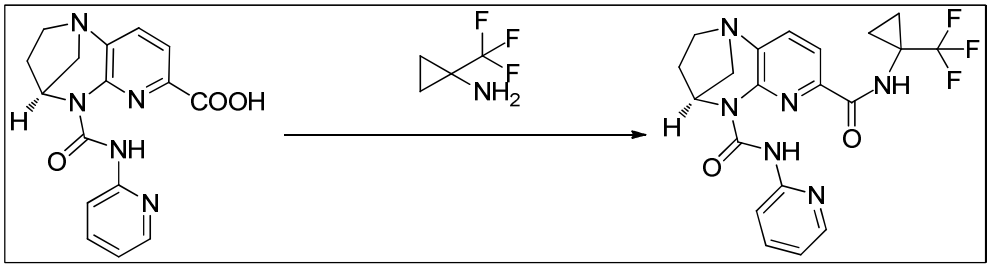


A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-*N*7-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (300 mg, 0,533 mmol) en metanol (15 ml) a 0 ºC, se añadió HCl (0,081 ml, 2,67 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con n-pentano y éter dietílico para obtener (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-*N*7-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida pura (125 mg, 0,237 mmol, rendimiento del 44,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 523,27 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,60 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,48 (s, 1H), 8,82 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,67 (dd, *J* = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,10 (dd, *J* = 9,9, 3,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,81 (c, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,45 (td, *J* = 5,7, 2,3 Hz, 2H), 3,13 – 3,04 (m, 3H), 2,97 (dd, *J* = 11,8, 3,2 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,94 (dt, *J* = 14,5, 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 241

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(1-(trifluorometil) ciclopropil)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida

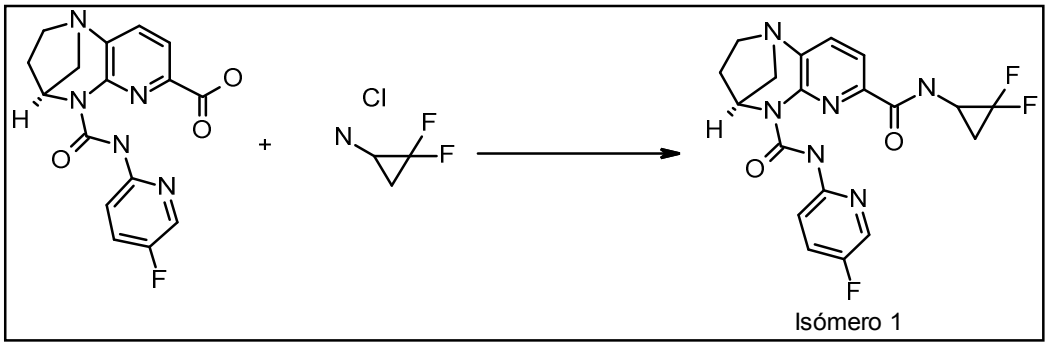


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol) en piridina (5 ml) se añadió EDC (884 mg, 4,61 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 50 min. Después, se añadió 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (385 mg, 3,07 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: metanol al 10 % en DCM, Valor de F_r: 0,3, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, compuesto eluido en metanol al 2 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (140 mg, 0,317 mmol, rendimiento del 20,64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: (*m/z*): 433,01 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,23 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,60 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 4,60 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 6,80, 5,04 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,81, 3,40 Hz, 1H), 3,32 - 3,18 (m, 3H), 3,03 (dd, *J* = 12,17, 3,18 Hz, 1H), 2,44 - 2,19 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,58 - 1,56 (m, 2H), 1,44 - 1,33 (s a, 2H).

Ejemplo 242

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



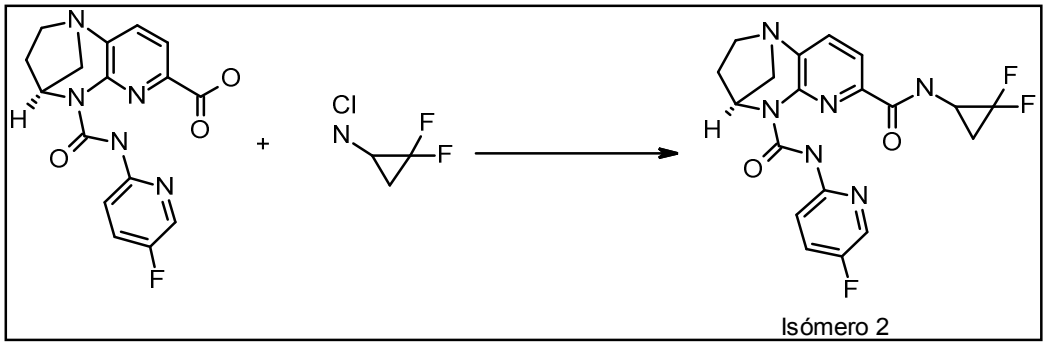
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,4 g, 4,08 mmol) en DMF (15 ml) a 0 ºC se añadió HATU (2,326 g, 6,12 mmol), DIPEA (3,56 ml, 20,39 mmol), seguido de hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (0,792 g, 6,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, eluyente B al 45-50 % en A) y las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$. El compuesto se extrajo en DCM y la capa de DCM se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar mezclas diastereoméricas del compuesto deseado. Las mezclas diastereoméricas se separaron por SFC quiral (Columna/dimensiones: Chiralcel OJ-H (250 x 30) mm, 5 µ; % de CO_2: 80,0; % de codisolvente: 20,0 (Metanol al 100 %); Flujo total: 90,0 g/min; Contrapresión: 100,0 bar; UV: 261 nm; Tiempo de pila: 4,5 min; Carga/Iny.: 14,0 mg; Solubilidad: Metanol+DCM; N.º. total de inyecciones: 100; Detalles del instrumento: Thar SFC-200-002), para dar dos isómeros individuales. **Isómero 1:** Las fracciones de elusión más rápida de la SFC se concentraron y el sólido se trituró con pentano para dar (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (320 mg, 0,764 mmol, rendimiento del 18,74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 419,16 $[M+H]^+$, T_r = 2,16 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,35 (s, 1H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 9,1, 7,6, 3,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,48 (m, 1H), 3,32 – 3,15 (m, 3H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,39 –

2,26 (m, 1H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,71 (ddt, *J* = 14,0, 8,9, 5,4 Hz, 1H).

Ejemplo 243

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



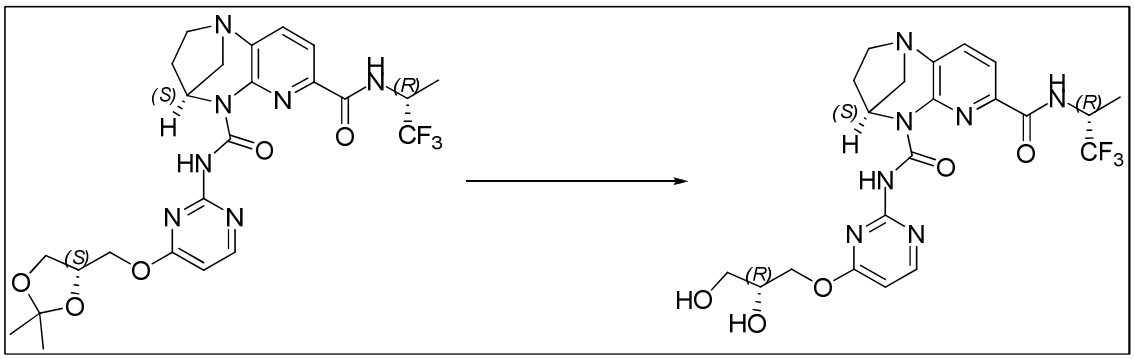
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,4 g, 4,08 mmol) en DMF (15 ml) a 0 ºC se añadió HATU (2,326 g, 6,12 mmol), DIPEA (3,56 ml, 20,39 mmol), seguido de hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (0,792 g, 6,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, eluyente B al 45-50 % en A) y las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$. El compuesto se extrajo en DCM y la capa de DCM se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar mezclas diastereoméricas del compuesto deseado. Las mezclas diastereoméricas se separaron por SFC quiral (Columna/dimensiones: Chiralcel OJ-H (250 x 30) mm, 5 μ; % de CO_2: 80,0; % de codisolvente: 20,0 (Metanol al 100 %); Flujo total: 90,0 g/min; Contrapresión: 100,0 bar; UV: 261 nm; Tiempo de pila: 4,5 min; Carga/Iny.: 14,0 mg; Solubilidad: Metanol+DCM; N.º. total de inyecciones: 100; Detalles del instrumento: Thar SFC-200-002), para dar dos isómeros individuales. **Isómero 2:** Las fracciones de elusión más lenta de la SFC se concentraron y el sólido se trituró con pentano para dar (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (320 mg,

0,764 mmol, rendimiento del 18,74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 419,13 $[M+H]^+$, T_r = 2,15 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,37 (s, 1H), 8,19 – 8,09 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 9,0, 7,7, 3,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 1H), 3,31 – 3,15 (m, 3H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,33 (dddd, *J* = 13,9, 9,3, 6,0, 4,6 Hz, 1H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,76 – 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 244

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



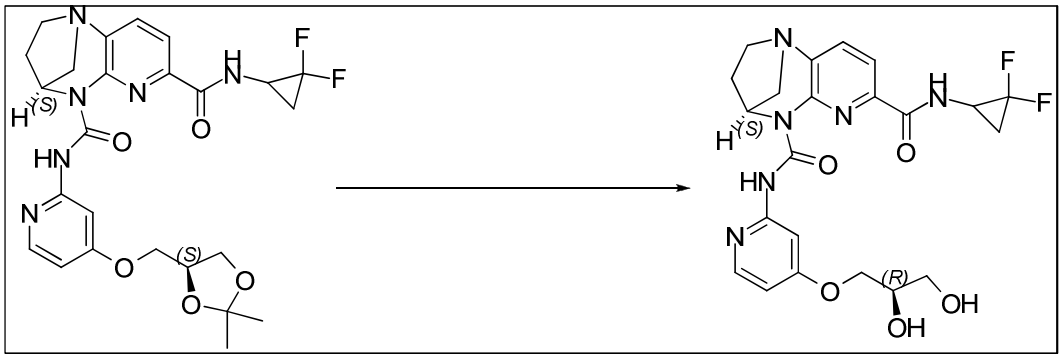
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 0,907 mmol) en metanol (30 ml) se añadió ácido clorhídrico (2 ml, 23,70 mmol), gota a gota, durante un periodo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. (Sistema de TLC: EtOAC, Valor de Fr 0,1). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con MeOH al 5 % en DCM y se concentró a presión reducida, se trituró con *n*-pentano (2 x 20 ml) para proporcionar el producto puro, (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirimidin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (380 mg, 0,714 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 512,25 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,60 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,80 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,03 - 7,91 (m,

2H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 5,8, 1,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 5,14 - 4,99 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 12,2, 4,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 12,2, 4,2 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,96 (dt, *J* = 5,9, 4,5 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* = 7,5, 6,4 Hz, 1H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 2,32 (ddd, *J* = 15,6, 9,2, 4,4 Hz, 1H), 2,04 (dt, *J* = 15,2, 7,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H).

Ejemplo 245

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi) piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



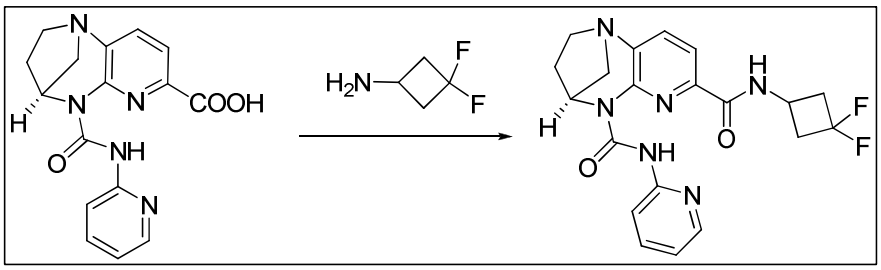
A una solución agitada de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (160 mg, 0,302 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,018 ml, 0,603 mmol) a 0 ºC, gota a gota, durante un periodo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,1; UV activo) después se evaporó el disolvente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de bicarbonato y el sólido obtenido se filtró, se secó y se trituró con éter dietílico (20 ml) y *n*-pentano (20 ml) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (50 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 33,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 491,19 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,33min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 5,9, 3,1 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 15,5, 4,7 Hz, 3H), 4,17 (s, 1H), 3,85 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,24 (dt, *J* = 9,3,

5,0 Hz, 2H), 3,12 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,33 (ddt, *J* = 14,3, 9,8, 5,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,87 (m, 3H).

Ejemplo 246

Síntesis de (4*S*)-N7-(3, 3-difluorociclobutil)-N5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida

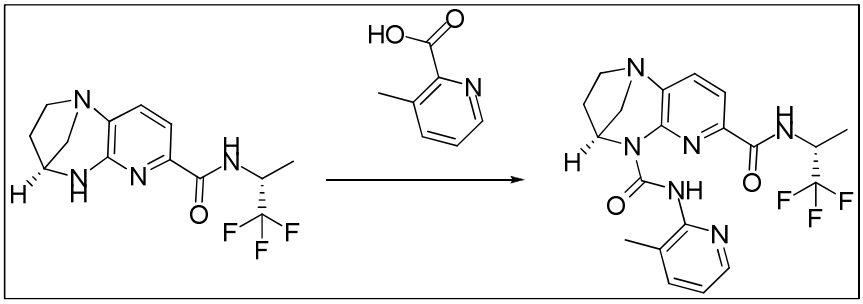


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron HATU (701 mg, 1,844 mmol) y DIPEA (0,322 ml, 1,844 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añadió 3,3-difluorociclobutanamina (148 mg, 1,383 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Eluyente de TLC: Acetato de etilo puro: F_r-0,25; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyendo en acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-(3,3-difluorociclobutil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (270 mg, 0,640 mmol, rendimiento del 69,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 415,04 $[M+H]^+$, T_r = 2,1 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,18 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,21 (dt, *J* = 8,44, 0,93 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H), 7,90 - 7,89 (m, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 8,50, 7,29, 1,53 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,06 (ddd, *J* = 7,40, 4,99, 0,99 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 1H), 3,30 - 2,83 (m, 8H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 247

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(3-metilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



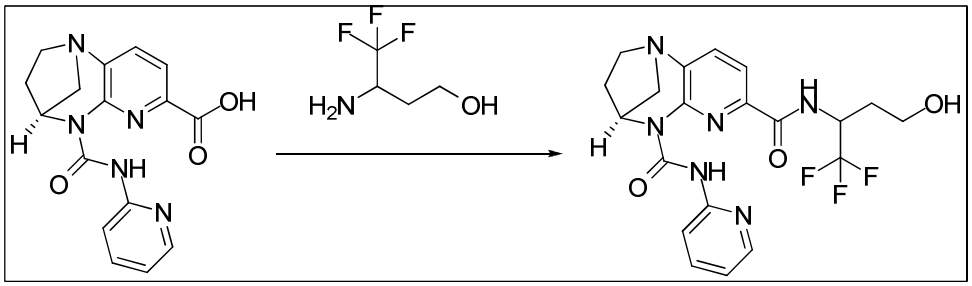
A una solución de ácido 3-metilpicolínico (411 mg, 3,00 mmol) en cloroformo (100 ml) se añadieron TEA (0,836 ml, 5,99 mmol) seguido de fosforazidato de difenilo (1100 mg, 4,00 mmol) y se agitó a 25 ºC durante 10 h. Después, se añadió (4*S*)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 1,998 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 80 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 80 % en hexano, Valor de Fr: 0,2). La reacción se enfrió a TA, después se añadió agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C 18 (150 x 4,6 mm, 3.5µ; FM A: bicarbonato de amonio 5 Mm (ac.), FM B: Acetonitrilo, Método (T/% de B): 0/10, 1/10, 10/60, 15/60, 18/98, 20/98, 20,1/10, 25/10; Flujo: 1,0 ml/min; Solubilidad: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(3-metilpiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (92 mg, 0,211 mmol, rendimiento del 10,57 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 435,10 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,52 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,33 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 4,82, 1,32 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,89 Hz, 2H), 7,71 - 7,56 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 7,67, 4,82 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,02 - 4,79 (m, 1H), 3,30 - 3,11 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 12,06, 3,29 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 2,19 -1,92 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 248

Síntesis de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-*N*7-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidro-

1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



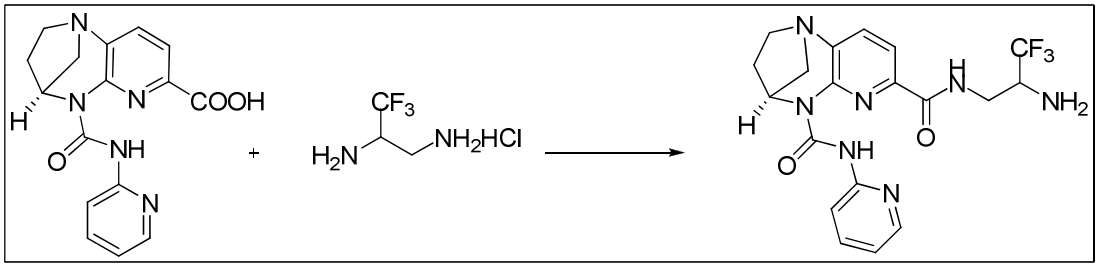
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 3,07 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió DIPEA (1,611 ml, 9,22 mmol), HATU (2,338 g, 6,15 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se añadió 3-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol (0,660 g, 4,61 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo(100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice y eluyendo con metanol al 3 % en DCM) para obtener mezclas diastereoméricas de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (1,18 g), pureza de HPLC-91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Esta mezcla diastereomérica se separó adicionalmente por SFC quiral (Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC -200; Columna Chiralcel OD-H (250 x 30) mm; CO_2-75 %, codisolvente (dietilamina al 0,5 % en MeOH)- 25 %; Caudal: 80 g/min; Tiempo de pila: 3,0 min; Carga/iny.: 5 mg; Solubilidad: MeOH) para dar dos isómeros individuales. **Pico 2:** Las fracciones de elusión más lenta de la SFC se recogieron y se concentraron, después el residuo se trituró con éter dietílico (5 ml) para proporcionar (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (240 mg, 0,520 mmol, rendimiento del 16,90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 451,12 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,83 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,66 - 13,15 (m, 1H), 8,21 (d a, *J* = 3,95 Hz, 1H), 8,08 - 8,18 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,00 - 7,08 (m, 1H), 5,66 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 5,08 - 5,21 (m, 1H), 3,76 - 3,89 (m, 2H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 2,98 - 3,06 (m, 1H), 2,22 - 2,41 (m, 2H),

1,98 - 2,18 (m, 2H).

Ejemplo 249

Síntesis de (4*S*)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



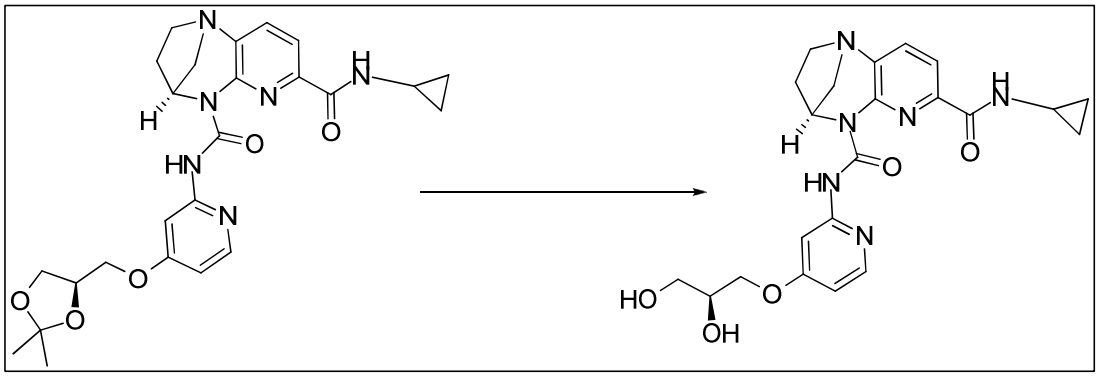
A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500mg, 1,537mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol), HATU (1169 mg, 3,07 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió dihidrocloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina (309 mg, 1,537 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM, Fr : 0,4). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, eluida con metanol al 5 % en DCM) para obtener el compuesto deseado en forma de mezclas diastereoméricas. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (columna/dimensiones: CHIRALPAK-IC (250 x 30) mm, 5u, Fase móvil A: n-hexano, Fase móvil B: Etanol, Isocrático: 65:35, Flujo total: 41,0 ml/min, Temperatura: Ambiente, Longitud de onda: 262nm, Solubilidad: Etanol, Carga/Iny.: 41 mg/Iny., N.º. total de inyecciones: 10, Detalles del instrumento: YMC prep-01) para proporcionar dos isómeros individuales con estereoquímica absoluta desconocida en el centro de amina. **Pico 1:** Las fracciones de elusión rápida de la SFC se concentraron y se purificaron adicionalmente por cromatografía combiflash (gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-N7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (108 mg,

0,243 mmol, rendimiento del 15,83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 436,18 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,51 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,47 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,07 - 8,28 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 6,91 - 7,13 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,79 - 3,96 (m, 1H), 3,63 - 3,75 (m, 2H), 3,09 - 3,30 (m, 3H), 3,00 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 2,42 (m, 1H), 1,98 - 2,17 (m, 1H).

Ejemplo 250

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(isoxazol-3-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

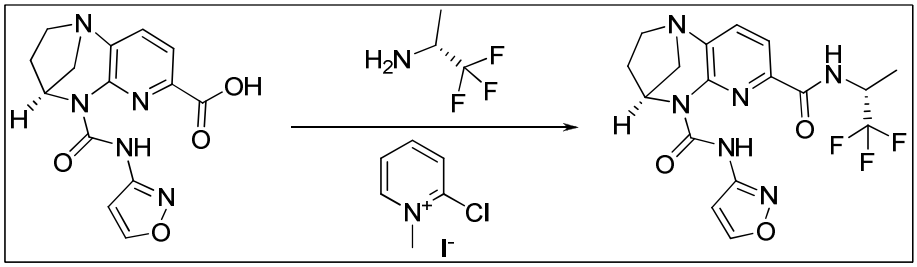


A una solución de (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(4-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]-diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (950 mg, 1,921 mmol) en metanol (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió HCl (3 ml, 99 mmol) y se agitó a TA durante 5 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM. Valor de F_r: 0,2). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (3 ml), después se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa ac. se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (20 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, eluida con metanol al 10 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(4-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (510 mg, 1,110 mmol, rendimiento del 57,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 455,19 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,24 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,12 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 8,06 (d a, *J* = 4,17 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,74 (dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,02 (d a, *J* = 5,04 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,76, 3,84 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,87, 6,36 Hz, 1H), 3,83 (d a, *J* = 4,38 Hz, 1H), 3,47 (d a, *J* = 3,95 Hz, 2H), (d a, *J* = 12,28 Hz, 3H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,91 (dt, *J* = 13,87, 7,21 Hz, 1H), 0,87 - 0,79 (m, 2H), 0,77 - 0,70 (m, 2H)

Ejemplo 251

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(isoxazol-3-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

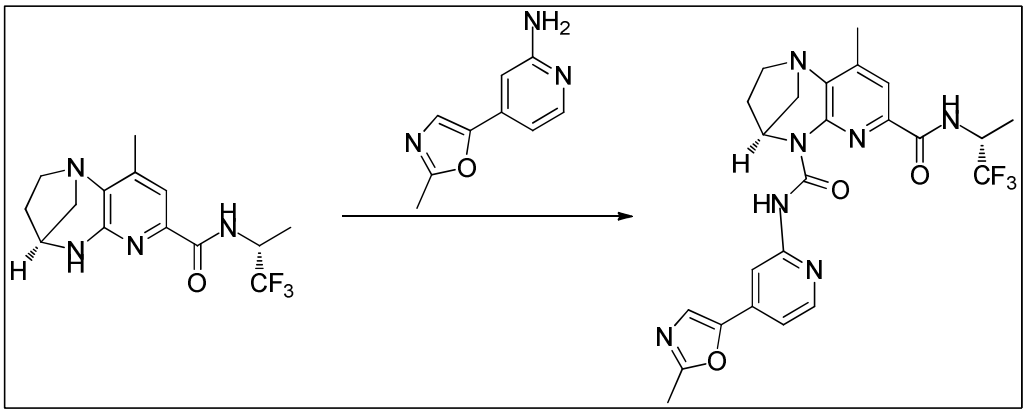


A una solución de ácido (4*S*)-5-(isoxazol-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (900 mg, 2,85 mmol) en THF (60 ml) se añadieron TEA (1,194 ml, 8,56 mmol), seguido de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridin-1-io (1459 mg, 5,71 mmol) y se agitó durante 10 min, después se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (484 mg, 4,28 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 80 % en hexano, Valor de Fr: 0,3). Se añadió agua (80 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), la capa orgánica separada se lavó con salmuera (80 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, eluida con EtOAc al 60 % en hexano) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(isoxazol-3-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (395 mg, 0,959 mmol, rendimiento del 33,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 411,12 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,96 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,99 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 7,92 (m, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (m, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 5,01 - 4,87 (m, 1H), 3,30 - 3,08 (m, 3H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,42 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 1,97 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 252

Síntesis de (4*S*)-9-metil-N5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

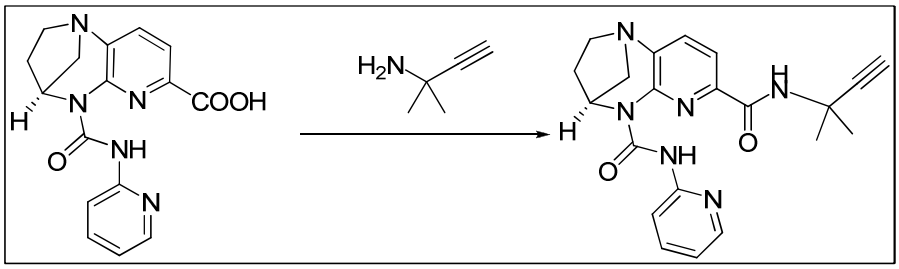


A una solución agitada de (4*S*)-9-metil-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,591 mmol) en THF (50 ml) se añadieron trifosgeno (283 mg, 0,954 mmol) y DIPEA (1,389 ml, 7,95 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió posteriormente 4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-amina (418 mg, 2,386 mmol) a 75 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC; EtOAc al 80 % en éter de petróleo, Fr: 0,4). La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: alúmina neutra, Eluyente: acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-9-metil-N5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (230 mg, 0,442 mmol, rendimiento del 27,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 516,21 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,57 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,24 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 5,26, 1,53 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,97 (dc, *J* = 15,70, 7,77 Hz, 1H), 3,18 - 2,95 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 253

Síntesis de (4*S*)-N7-(2-metilbut-3-in-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida

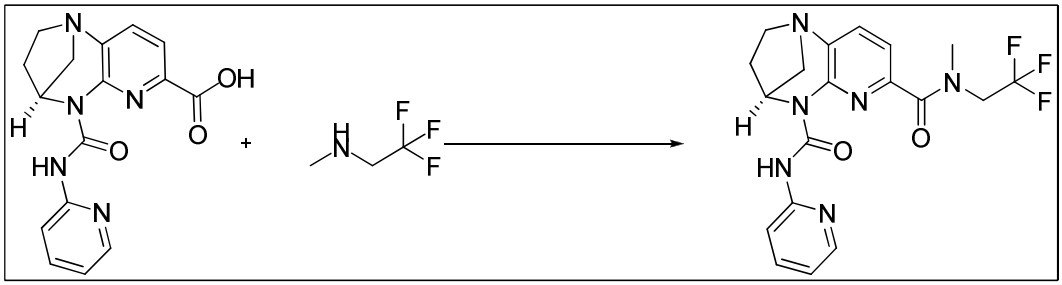


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron DIPEA (1,342 ml, 7,68 mmol), HATU (46,8 mg, 0,123 mmol) y 2-metilbut-3-in-2-amina (128 mg, 1,537 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna de fase normal, 12 g, eluyente: metanol al 5 % en DCM) para proporcionar un compuesto semipuro, que se purificó de nuevo por HPLC prep. (Condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (Ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: Xbridge (150 x 19 mm), 5µ. Método: (T/% de B) 0/10, 10/60; Flujo: 17 ml/min. Solubilidad: THF +ACN + MeOH) para proporcionar el compuesto puro, (4*S*)-N7-(2-metilbut-3-in-2-il)-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (206 mg, 0,524 mmol, rendimiento del 34,1 %) en forma de un sólido de color verde pálido. CLEM (*m/z*): 391,18 $[M+H]^+$, T_r = 2,02 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,75 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,11 Hz, 1H), 8,17 - 8,04 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,45 Hz, 1H), 7,77 -7,60 (m, 2H), 7,11 (ddd, *J* = 7,34, 4,93, 1,10 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 2,94 - 3,20 (m, 4H), 2,76 - 2,53 (m, 1H), 2,38 -2,15 (m, 1H), 2,08 -1,84 (m, 1H), 1,71 (s, 6H).

Ejemplo 254

Síntesis de (4*S*)-N7-metil-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

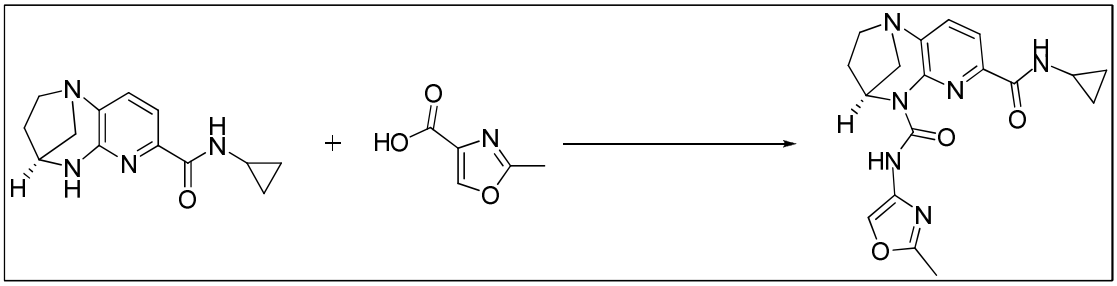


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,537 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol), HATU (877 mg, 2,305 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina (226 mg, 1,998 mmol) y se agitó durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,5, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, eluyendo con acetato de etilo) para obtener un compuesto sólido. El sólido se trituró con éter dietílico y pentano para proporcionar (4*S*)-N7-metil-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (208 mg, 0,493 mmol, rendimiento del 32,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 421,10 $[M+H]^+$, T_r = 1,80 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,79 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 3,73 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,60 - 7,77 (m, 2H), 7,34 (d a, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,89 - 7,07 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,12 - 4,54 (m, 2H), 3,11 - 3,49 (m, 6H), 2,93 - 3,07 (m, 1H), 2,24 - 2,38 (m, 1H), 1,96 - 2,12 (m, 1H)

Ejemplo 255

Síntesis de (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(2-metiloxazol-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

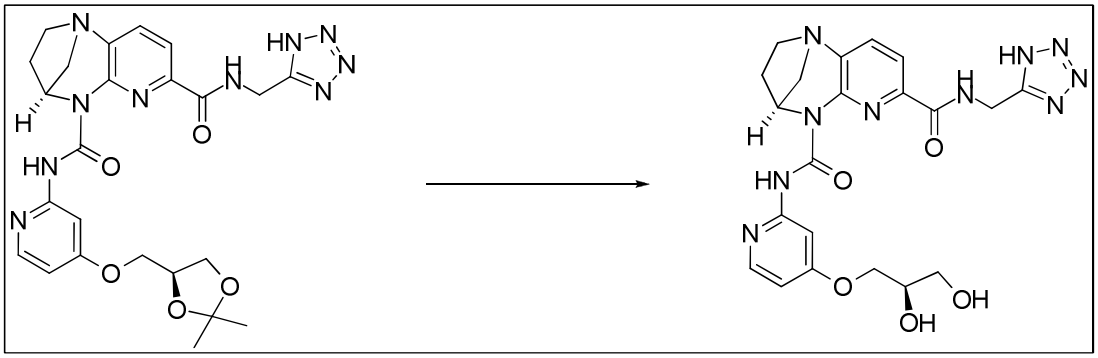


A una solución de ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico (375 mg, 2,95 mmol) en $CHCl_3$ (50 ml), se añadió fosforazidato de difenilo (811 mg, 2,95 mmol) y TEA (0,685 ml, 4,91 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. Después, se añadió (4*S*)-*N*-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido-[2,3-*b*][1,4]-diazepin-7-carboxamida (600 mg, 2,456 mmol) a la reacción anterior y se agitó a 60 ºC durante 12 h. (Sistema de TLC: Metanol al 10 % en DCM, Valor de Fr: 0,4). Se añadió agua (50 ml) a la reacción y se extrajo con DCM (2 x 50 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*7-ciclopropil-*N*5-(2-metiloxazol-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (230 mg, 0,613 mmol, rendimiento del 24,96 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*): 369,11 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,77 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,45 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 5,58 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 3,05 - 3,30 (m, 4H), 2,96 - 3,02 (m, 1H), 2,39 - 2,49 (m, 3H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 1,94 - 2,08 (m, 1H), 0,85 - 1,04 (m, 4H).

Ejemplo 256

Síntesis de (4*S*)-N7-((1*H*-tetrazol-5-il)metil)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

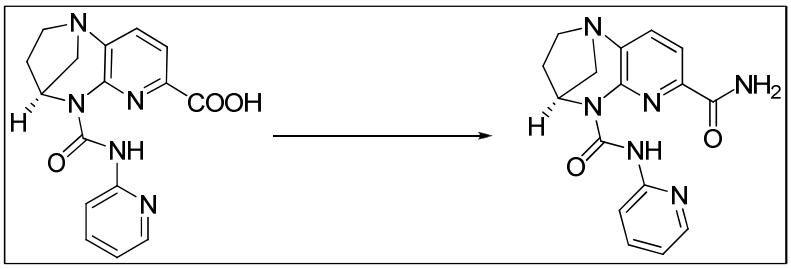


A una solución agitada de (4*S*)-N7-((1H-tetrazol-5-il)metil)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (200 mg, 0,373 mmol) en metanol (10 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (0,057 ml, 1,864 mmol) y se agitó durante 4 h. (Sistema de elusión de TLC: MeOH al 10 % en DCM; F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y los volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se recogió en MeOH al 10 % en DCM y los sólidos resultante se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar (4*S*)-N7-((1H-tetrazol-5-il)metil)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (130 mg, 0,255 mmol, rendimiento del 68,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 494,9 $[M-H]^+$. T_r = 2,45 min**.**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 13,59 - 13,52 (m, 1H), 8,49 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,59 (dt, *J* = 2,6, 6,0 Hz, 1H), 5,40 (d a, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,83 - 4,63 (m, 3H), 4,22 - 3,58 (m, 3H), 3,53 - 3,39 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,17 (d a, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,96 (dd a, *J* = 3,3, 12,1 Hz, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 257

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

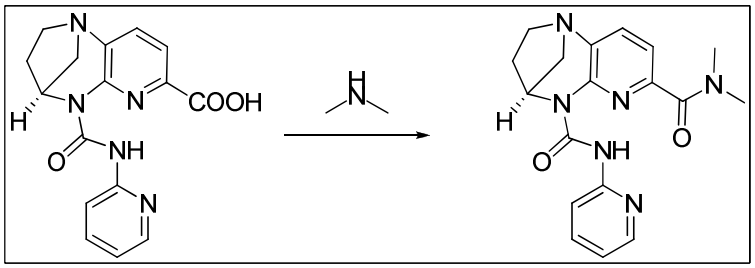


A una solución de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (200 mg, 0,615 mmol) en DMF (2 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió DIPEA (0,537 ml, 3,07 mmol), HATU (46,8 mg, 0,123 mmol), seguido de cloruro de amonio (32,9 mg, 0,615 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. Valor de F_r: 0,5). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, metanol al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-*N*5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido-[2,3-*b*][1,4]-diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (95 mg, 0,292 mmol, rendimiento del 47,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 325,05 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,31 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,40 (s, 1H), 8,25 (dt, *J* = 4,88, 0,96 Hz, 1H), 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,84 (t, *J* = 7,86 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,11 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 0,66 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 3,28 - 3,05 (m, 3H), 3,02 - 2,89 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 13,76, 9,92, 5,92, 3,73 Hz, 1H), 1,93 (dt, *J* = 13,81, 7,13 Hz, 1H).

Ejemplo 258

Síntesis de (4*S*)-N7, N7-dimetil-N5-(piridin-2-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida



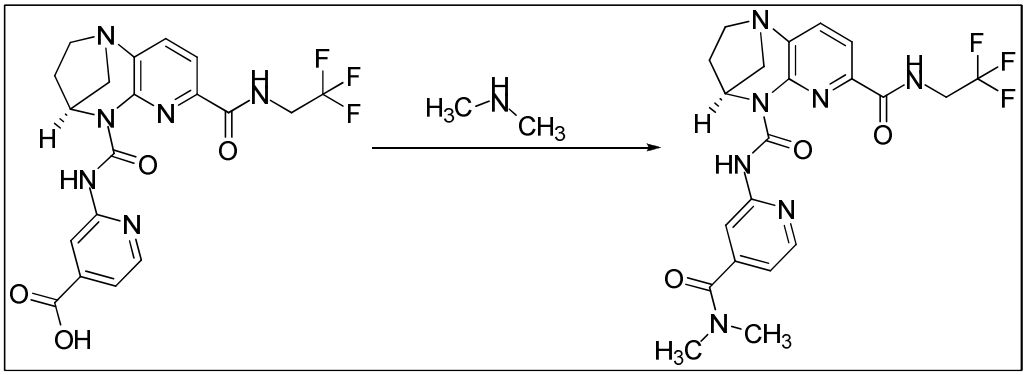
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron HATU (701 mg, 1,844 mmol) y DIPEA (0,322 ml, 1,844 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió dimetilamina (62,4 mg, 1,383 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: metanol al 20 % en acetato de etilo: F_r-0,6; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con

una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluida con 2 % de metanol en DCM) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-N7,N7-dimetil-N5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (130 mg, 0,362 mmol, rendimiento del 39,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 353,18 $[M+H]^+$, T_r = 1,36 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,93 (s, 1H), 8,32 - 8,21 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,97 (ddd, *J* = 7,29, 4,88, 0,99 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 3,27 - 3,10 (m, 9H), 3,00 (dd, *J* = 12,06, 3,29 Hz, 1H), 2,31 (dddd, *J* = 14,09, 9,98, 5,97, 3,95 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H)

Ejemplo 259

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(dimetilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



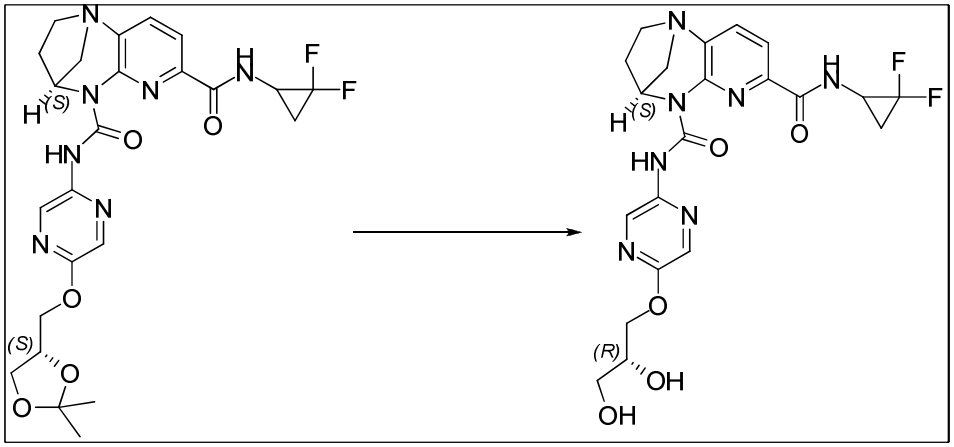
A una solución agitada de ácido 2-((4*S*)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotínico (400 mg, 0,888 mmol) en DMF (8 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió HATU (338 mg, 0,888 mmol), seguido de TEA (0,124 ml, 0,888 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadió dimetilamina (40,0 mg, 0,888 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,4). Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía

combiflash (gel de sílice, eluyente MeOH al 2 % en DCM) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-(dimetilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (200 mg, 0,414 mmol, rendimiento del 46,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 478,20 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,85 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,73 (s, 1H), 8,44 (t a, *J* = 6,25 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 4,82 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 5,04, 1,10 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,10 - 4,32 (m, 2H), 3,09 - 3,28 (m, 6H), 2,91 - 3,09 (m, 4H), 2,20 - 2,42 (m, 1H), 1,93 - 2,18 (m, 1H).

Ejemplo 260

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



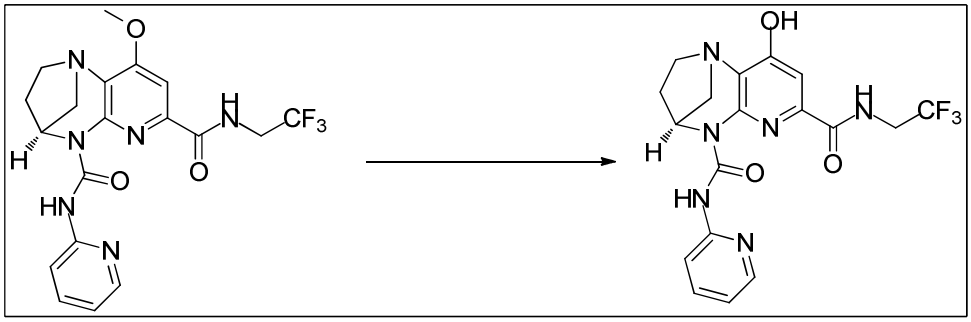
A una solución agitada de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(5-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (200 mg, 0,376 mmol) en metanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,023 ml, 0,753 mmol), gota a gota, a 0 ºC durante un periodo de 5 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,1; UV activo) y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico, el sólido obtenido se filtró y se trituró con la mezcla (1:1) de éter dietílico (20 ml) y *n*-pentano (20 ml) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(5-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (125 mg, 0,252 mmol, rendimiento del 67,0 %) en forma de un sólido de

color blanquecino. CLEM (*m/z*): 492,24 $[M+H]^+$, T_r = 1,56 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,19 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,79 (c, *J* = 5,6, 4,7 Hz, 2H), 3,72 (c, *J* = 6,2, 5,6 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 3,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,34 (td, *J* = 9,2, 4,5 Hz, 2H), 1,66 (ddt, *J* = 14,2, 8,9, 5,8 Hz, 1H).

Ejemplo 261

Síntesis de (4*S*)-9-hidroxi-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



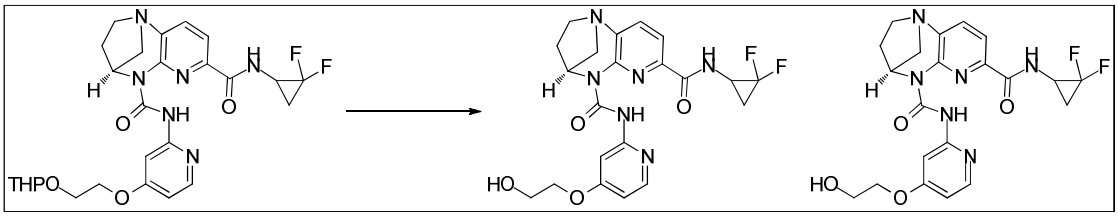
A una solución agitada de (4*S*)-9-metoxi-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (200 mg, 0,458 mmol) en cloroformo (15 ml) se añadió BBr_3 (0,260 ml, 2,75 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -75 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: Metanol al 5 % en DCM. F*r*: 0,2; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a10 ºC, se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con metanol al 10 % en DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando alúmina neutra, eluida en MeOH al 2 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado, (4S)-9-hidroxi-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (50 mg, 0,114 mmol, rendimiento del 24,85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 423,12 $[M+H]^+$, T_r=1,96.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,65 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,00 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,20 (c, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 2H),

2,37 (dd, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 2,11 (dt, *J* = 14,7, 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 262

Pico II: Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



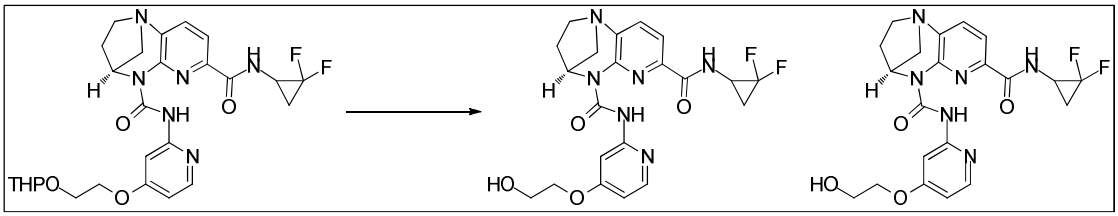
A una solución agitada de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (550 mg, 1,010 mmol) en THF (10 ml) se añadió HCl (2,0 ml, 24,00 mmol) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro, F_r - 0,3, UV activo). El THF se concentró a presión reducida para obtener el residuo, que se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con 1:3 de éter dietílico y pentano para obtener una mezcla racémica (380 mg). La mezcla racémica se separó por SFC quiral (condiciones de SFC: Columna/dimensiones: Columna/dimensiones: (R, R) Whelk -01 (250 x 30) mm, 5µ , % de CO_2: 55,0 %, % de codisolvente: 45,0 % (metanol al 100 %), Flujo total: 100,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 267 nm, Tiempo de pila: 11,0 min, Carga/Iny.: 6,5 mg, Solubilidad: Metanol, N.º. total de inyecciones: 50, Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-200-005) como pico I y pico II. **Pico II**: (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (47 mg, 0,097 mmol, rendimiento del 9,65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 461,24 $[M+H]^+$, T_r = 1,41 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,45 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 2H), 4,00 (s a,

2H), 3,67 - 3,40 (m, 1H), 3,38 - 3,17 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 12,28, 3,29 Hz, 1H), 2,53 - 2,24 (m, 1H), 2,17 - 2,00 (m, 3H), 2,00 - 1,85 (m, 1H)

Ejemplo 263

Pico I: (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



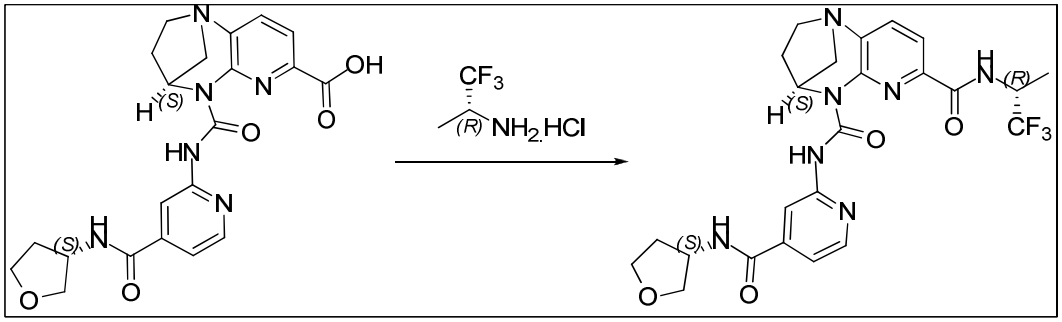
A una solución agitada de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (550 mg, 1,010 mmol) en THF (10 ml) se añadió HCl (2,0 ml, 24,00 mmol) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro, F_r - 0,3, UV activo). El THF se concentró a presión reducida para obtener el residuo, que se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con 1:3 de éter dietílico y pentano para obtener una mezcla racémica (380 mg). La mezcla racémica se separó por SFC quiral (condiciones de SFC: Columna/dimensiones: Columna/dimensiones: (R, R) Whelk -01 (250 x 30) mm, 5µ , % de CO_2: 55,0 %, % de codisolvente: 45,0 % (metanol al 100 %), Flujo total: 100,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 267 nm, Tiempo de pila: 11,0 min, Carga/Iny.: 6,5 mg, Solubilidad: Metanol, N.º. total de inyecciones: 50, Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-200-005) como pico I y pico II. **Pico I**: (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (51 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 10,78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 461,24 $[M+H]^+$, T_r = 1,41 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,43 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,61

(dd, *J* = 5,92, 2,41 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 3H), 3,00 (d, *J* = 3,07 Hz, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,09 - 1,90 (m, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 1H).

Ejemplo 264

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)carbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

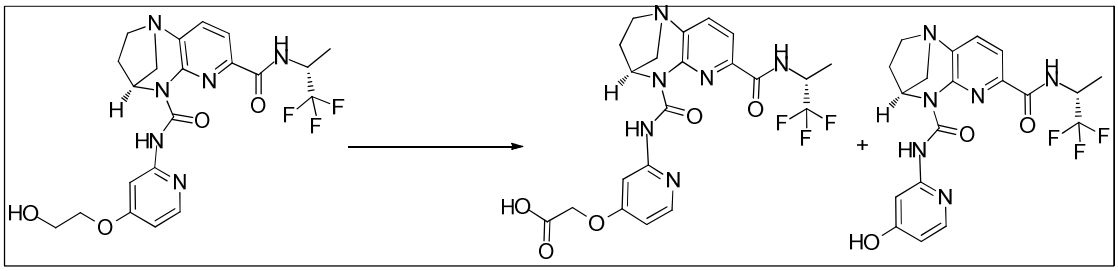


A una suspensión agitada de ácido (4*S*)-5-((4-(((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (390 mg, 0,890 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron HATU (676 mg, 1,779 mmol) y DIPEA (0,466 ml, 2,67 mmol) a TA. Después de 2 min, se añadió hidrocloruro de (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (160 mg, 1,067 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: metanol al 10 % en DCM, F_r-0,2; UV activo). La DMF se concentró al vacío y se diluyó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 60-120, eluida en acetato de etilo puro) y se obtuvo un sólido gomoso, que tenía una pureza del 87 %. Este se purificó adicionalmente mediante combiflash de fase inversa (columna de gel de sílice de 12 g, eluida en agua al 35 % en MeOH) para proporcionar el compuesto puro, (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-tetrahidrofurano-3-il)carbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (101 mg, 0,187 mmol, rendimiento del 21,06 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 534,25 $[M+H]^+$, T_r = 1,95 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,44 (s, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,87 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 5,26, 1,53 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 5,15 - 4,98 (m, 1H), 4,79 – 4,67 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 9,65, 5,48 Hz, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,34 – 3,18 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,48 - 2,28 (m, 2H), 2,16 – 1,90 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 265

Síntesis de ácido 2-((2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)piridin-4-il)oxi)acético



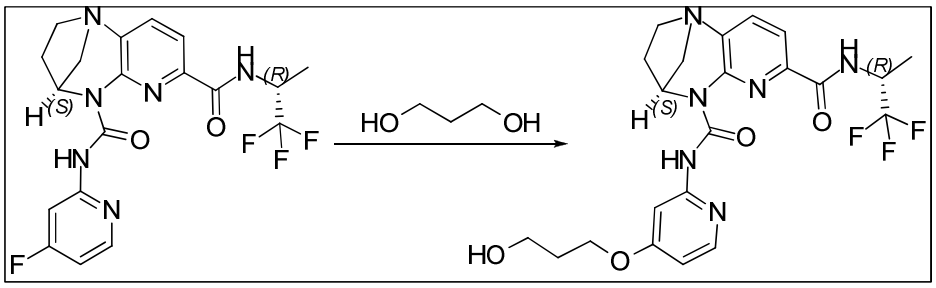
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (1 g, 2,081 mmol) en acetona (25 ml) se añadieron 4 ml de reactivo de Jones recién preparado y se agitó durante 16 h a TA. (eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,1 (compuesto polar), F_r-0,3 (compuesto no polar); UV activo). La acetona se evaporó y el residuo obtenido se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (condiciones de HPLC prep.: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: Kromasil (250 x 21,2 mm), 10 µ, Método: % de 0,01/38, 2,5/38, 8/80, 8,5/100, 13/100, 13,2/38, Solubilidad: THF+ Acetonitrilo + Metonal; Flujo: 20 ml/min, Temperatura: ambiente) y se aislaron dos compuestos. Compuesto polar: (N38152-41-A2) ácido 2-((2-((4*S*)-7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5-carboxamido)piridin-4-il)oxi)acético

(117 mg, 0,233 mmol, rendimiento del 11,20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 495,19 $[M+H]^+$; T_r = 1,67 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,98 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 6,1, 3,0 Hz, 1H), 4,97 (m, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,23 - 3,02 (m, 3H), 2,96 (dd, *J* = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 1,95 (dt, *J* = 14,6, 7,9 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 266

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(3-hidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



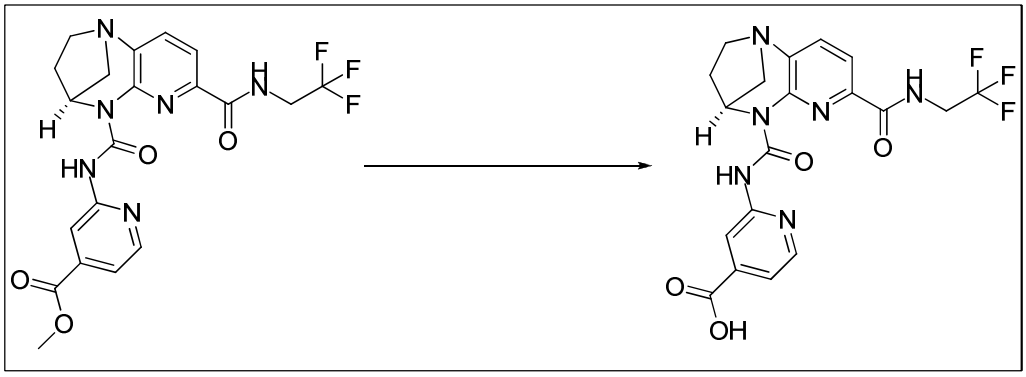
A una solución agitada de 3-hidroxipropan-1-olato sódico [este se preparó añadiendo *in situ* (697 mg, 29,0) de NaH a una solución agitada de 1,3-dihidroxipropanol (1,1 g, 14,46 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC] se añadió (4*S*)-N5-(4-fluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (640 mg, 1,460 mmol) a 0 ºC, después se agitó a 70 ºC durante 3 días en un tubo cerrado herméticamente (eluyente de TLC: acetato de etilo puro: F*r*: 0,2; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se inactivó con una solución fría de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, columna eluida en acetato de etilo al 50 % en *n*-hexano) para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-N5-(4-(3-hidroxipropoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (65 mg, 0,129 mmol, rendimiento del 8,82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 495,22 $[M+H]^+$; T_r = 1,69 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,26 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 15,0, 7,7 Hz, 3H), 7,95 (dd, *J*

= 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 5,06 (dc, *J* = 15,6, 7,5 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 2,33 (ddt, *J* = 14,5, 10,2, 5,4 Hz, 1H), 2,08 (p, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 267

Síntesis de ácido 2-((4S)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotínico

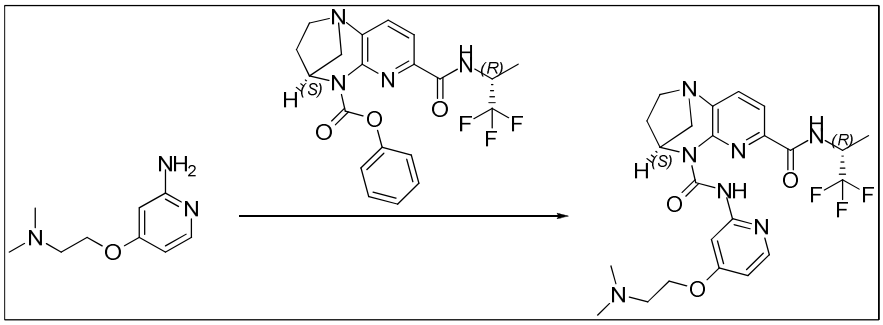


A una solución agitada de 2-((4*S*)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotinato de metilo (1,5 g, 3,23 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) a TA, se añadió LiOH (0,232 g, 9,69 mmol) y se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,1). La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl ac. El sólido resultante se filtró y el sólido se purificó por HPLC preparativa (Columna: kinetex C 8 (150 x 30) mm, 5um; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 Mm (ac.); Fase móvil B: Acetonitrilo; Isocrático: 65:35 (A:B); Flujo: 30 ml/min; Solubilidad: acetonitrilo+MeOH+THF+agua+ácido fórmico). Las fracciones que contenían compuesto puro se evaporaron a presión reducida, seguido de liofilización para proporcionar ácido 2-((4*S*)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5-carboxamido)isonicotínico (110 mg, 0,243 mmol, rendimiento del 7,52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (*m/z*): 451,09 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,85 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 14,45 - 13,50 (a, 1H), 13,45 (s, 2H), 8,65 (t a, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,40 - 8,56 (m, 2H), 7,65 - 7,84 (m, 2H), 7,54 (d a, *J* = 4,82 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 4,12 - 4,38 (m, 2H), 3,06 - 3,26 (m, 3H), 2,78 - 3,05 (m, 1H), 2,19 - 2,47 (m, 1H), 1,96 (dt, *J* = 13,98, 7,15 Hz, 1H)

Ejemplo 268

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



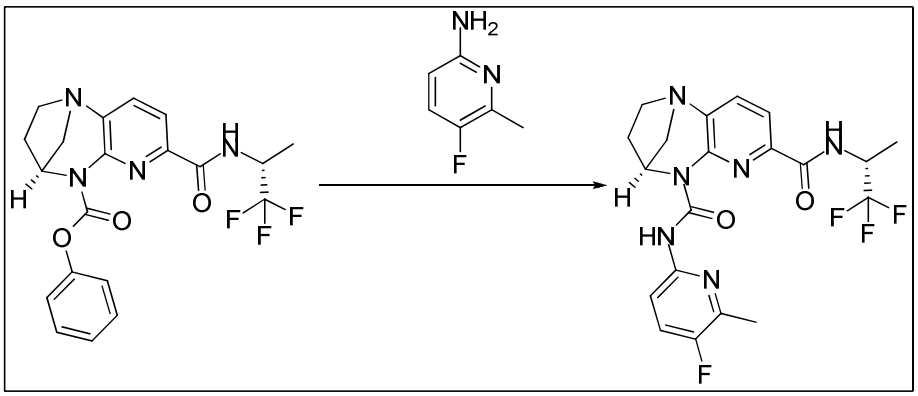
A una solución agitada de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina (400 mg, 2,207 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiHMDS 1,0 M (4,41 ml, 4,41 mmol) en THF a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (928 mg, 2,207 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 ºC. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Fr: 0,4) y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (40 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: MeOH al 4 % en DCM) y el semisólido de color amarillo pálido obtenido se lavó con *n*-pentano (10 ml) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-*N*5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (280 mg, 0,548 mmol, rendimiento del 24,81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 508,18 $[M+H]^+$, T_r = 1,45 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 13,27 (s, 1H), 8,13 - 8,00 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,41 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 5,12 - 4,96 (m, 1H), 4,21 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 3,33 - 3,17

(m, 2H), 3,12 (d, J = 12,06 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 12,17, 3,18 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,40 - 2,21 (m, 1H), 2,07 (d, J = 7,23 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 269

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



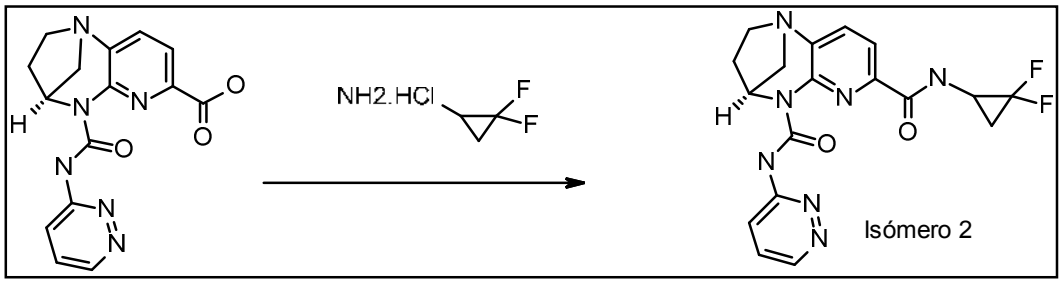
A una solución agitada de 5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (180 mg, 1,427 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC, se añadió una solución de LiHMDS (2,379 ml, 2,379 mmol, 1 M en THF), gota a gota, y se agitó a -78 ºC durante 30 min. Después, se añadió una solución de 7-(((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxilato de (4*S*)-fenilo (500 mg, 1,189 mmol) en THF (5,00 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y a TA durante 6 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente MeOH al 0,5-2,5 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar (4*S*)-N5-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (190 mg, 0,420 mmol, rendimiento del 35,3 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CL-EM (*m/z*): 453,10 $[M+H]^+$, Tr = 2,35 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 11,88 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,99, 3,51 Hz, 1H), 7,93 (m, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,67 (m, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 2H), 5,70 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,98 (dc, *J* = 16,88, 7,38 Hz, 1H), 3,05 - 3,31 (m, 3H), 2,94 - 3,05 (m, 1H),

2,42 (d, *J* = 2,85 Hz, 3H), 2,20 - 2,39 (m, 1H), 1,97 - 2,18 (m, 1H), 1,51 - 1,60 (m, 3H).

Ejemplo 270

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2,2-difluorociclopropil)-*N*5-(piridazin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



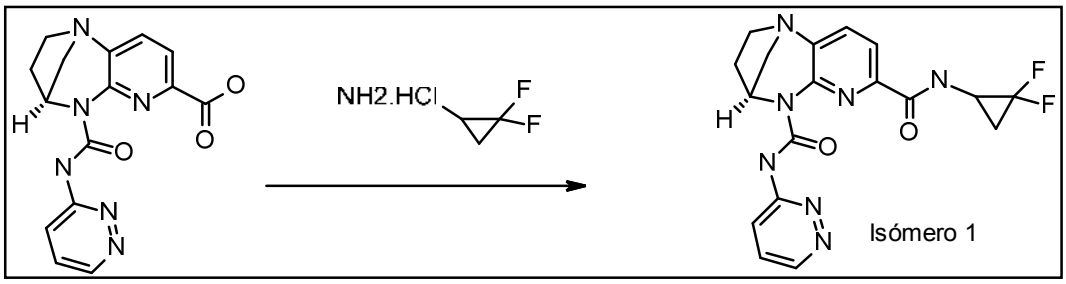
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridazin-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,15 g, 3,52 mmol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de argón, a 0 ºC se añadió HATU (2,010 g, 5,29 mmol), seguido de DIPEA (3,08 ml, 17,62 mmol) y se agitó durante 20 min. Después, se añadió hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (0,878 g, 5,29 mmol) y mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. (Sistema de TLC: Fr- 0,6, EtOAc). La mezcla de reacción se repartió entre agua (80 ml) y EtOAc (2 x 150 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (instrumento GRACE, columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: Acetonitrilo, el producto se eluyó en B al 35-40 % en A) para proporcionar el compuesto deseado (650 mg) en forma de una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (Chiralpak IC (250 x 30) mm, 5µ; % de CO_2: 55,0; % de codisolvente [MeOH al 100 %]: 45; Flujo total: 100 g/min; Contrapresión: 100 bar; UV: 260 nm; Tiempo de pila: 8,5 min; Carga/Iny.: 17,5 mg; Solubilidad: MeOH+DCM; N.º total de inyecciones: 40; Instrumento: Thar SFC-200-005) para dar dos isómeros individuales. **Pico 2:** Las fracciones combinadas del isómero de elusión más lenta de la SFC quiral se concentraron y se trituraron con pentano para dar (4*S*)-*N*7-(2,2-difluorociclopropil)-*N*5-(piridazin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (195 mg, 0,479 mmol, rendimiento del 13,59 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z) 402,17 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,74 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14,13 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,71, 1,42 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,99, 1,53 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz,

1H), 7,53- 7,41 (m, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 3,75 -3,63 (m, 1H), 3,32- 3,19 (m, 2H), 3,17 -3,10 (m, 1H), 3,07- 2,98 (m, 1H), 2,54- 2,42 (m, 1H), 2,40- 2,28 (m, 1H), 2,13- 1,99 (m, 1H), 1,98 -1,85 (m, 1H).

Ejemplo 271

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2,2-difluorociclopropil)-*N*5-(piridazin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

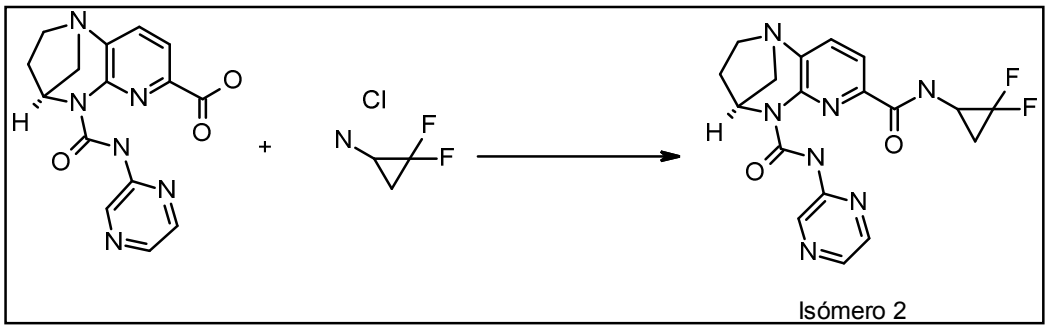


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridazin-3-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,15 g, 3,52 mmol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de argón, a 0 ºC se añadió HATU (2,010 g, 5,29 mmol), seguido de DIPEA (3,08 ml, 17,62 mmol) y se agitó durante 20 min. Después, se añadió hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (0,878 g, 5,29 mmol) y mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. (Sistema de TLC: Fr- 0,6, EtOAc). La mezcla de reacción se repartió entre agua (80 ml) y EtOAc (2 x 150 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (instrumento GRACE, columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: Acetonitrilo, el producto se eluyó en B al 35-40 % en A) para proporcionar el compuesto deseado (650 mg) en forma de una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (Chiralpak IC (250 x 30) mm, 5µ; % de CO_2: 55,0; % de codisolvente [MeOH al 100 %]: 45; Flujo total: 100 g/min; Contrapresión: 100 bar; UV: 260 nm; Tiempo de pila: 8,5 min; Carga/Iny.: 17,5 mg; Solubilidad: MeOH+DCM; N.º total de inyecciones: 40; Instrumento: Thar SFC-200-005) para dar dos isómeros individuales. **Pico 1:** Las fracciones combinadas del isómero de elusión más rápida de la SFC quiral, se concentraron y se trituraron con pentano para dar (4*S*)-*N*7-(2,2-difluorociclopropil)-*N*5-(piridazin-3-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (265 mg, 0,657 mmol, rendimiento del 18,63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 402,17 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,74 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14,13 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,71, 1,42 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,99, 1,32 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,55 -7,44 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 3,79 -3,66 (m, 1H), 3,34 -3,18 (m, 2H), 3,17- 3,09 (m, 1H), 3,08- 2,98 (m, 1H), 2,53- 2,40 (m, 1H), 2,40 -2,26 (m, 1H), 2,14 -2,01 (m, 1H), 1,97 -1,84 (m, 1H).

Ejemplo 272

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



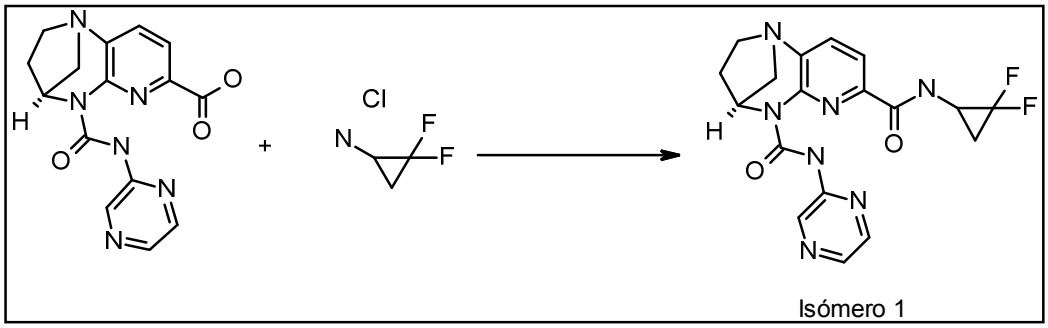
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,1 g, 3,37 mmol) en DMF (15 ml) a 0 ºC se añadió HATU (1,923 g, 5,06 mmol), DIPEA (2,94 ml, 16,86 mmol) e hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (0,524 g, 4,05 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 2 % en EtOAc: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, eluyente B al 35-40 % en A). Las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM, la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar mezclas diastereoméricas del compuesto deseado. La mezcla diastereomérica se separó por SFC quiral (Chiralcel OJ-H (250 x 21) mm, 5µ; % de CO_2: 65,0; % de codisolvente [MeOH al 100 %]: 35; Flujo total: 60 g/min; Contrapresión: 100 bar; UV: 258 nm; Tiempo de pila: 2,6 min; Carga/Iny.: 12,3mg; Solubilidad: MeOH; N.º total de inyecciones: 100; Instrumento: Thar SFC-80) para dar dos isómeros individuales. **Isómero 2:** Las fracciones combinadas del isómero de elusión más lenta de la SFC quiral se concentraron, se

trituraron con pentano para dar (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (320 mg, 0,770 mmol, rendimiento del 22,85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 402,14 $[M+H]^+$, T_r = 2,87 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,45 (s, 1H), 9,50 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 2,41, 1,53 Hz, 1H), 7,82 - 8,00 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 3,49 - 3,64 (m, 1H), 3,17 - 3,31 (m, 2H), 3,01 - 3,15 (m, 2H), 2,28 - 2,41 (m, 1H), 1,89 - 2,13 (m, 2H), 1,61 - 1,76 (m, 1H).

Ejemplo 273

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(pirazin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,1 g, 3,37 mmol) en DMF (15 ml) a 0 ºC se añadió HATU (1,923 g, 5,06 mmol), DIPEA (2,94 ml, 16,86 mmol) e hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (0,524 g, 4,05 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 2 % en EtOAc: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, eluyente B al 35-40 % en A). Las fracciones combinadas se concentraron y se basificaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM, la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar mezclas diastereoméricas del compuesto deseado. La mezcla diastereomérica se separó por SFC quiral (Chiralcel OJ-H (250 x 21) mm, 5µ; % de CO_2: 65,0; % de codisolvente [MeOH al

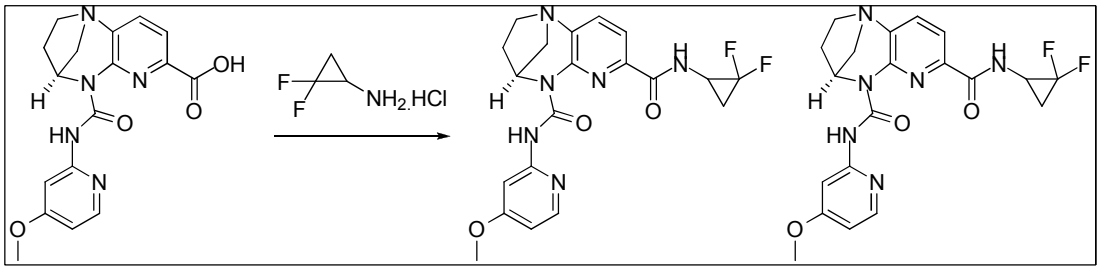
100 %]: 35; Flujo total: 60 g/min; Contrapresión: 100 bar; UV: 258 nm; Tiempo de pila: 2,6 min; Carga/Iny.: 12,3mg; Solubilidad: MeOH; N.º total de inyecciones: 100; Instrumento: Thar SFC-80) para dar dos isómeros individuales. **Isómero 1:** Las fracciones de isómero de elusión más rápida de la SFC quiral se concentraron y se trituraron con pentano para dar (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (340 mg, 0,841 mmol, rendimiento del 24,95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 402,14 $[M+H]^+$, T_r = 2,87 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,42 (s, 1H), 9,50 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 2,41, 1,53 Hz, 1H), 7,82 - 8,02 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 3,43 - 3,69 (m, 1H), 3,19 - 3,31 (m, 2H), 3,10 - 3,16 (m, 1H), 2,99 - 3,08 (m, 1H), 2,28 - 2,41 (m, 1H), 1,89 - 2,13 (m, 2H), 1,61 - 1,76 (m, 1H).

Ejemplo 274

Pico I: Síntesis de (4S)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

Pico II: Síntesis de (4S)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-metoxipiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,50 g, 4,22 mmol) en piridina (10 ml, 124 mmol) se añadió EDC.HCl (2,428 g, 12,66 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA y se agitó durante 30 min. Después, se añadió hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (0,547 g, 4,22 mmol) y se agitó durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,4, UV activo). La piridina se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna

ultrarrápida (usando alúmina neutra, eluyendo con MeOH al 1 % en DCM) para proporcionar una mezcla de compuestos (550 mg). La mezcla se separó por SFC quiral como pico I y pico II.

Condiciones de SFC: Columna/dimensiones: Chiralpak AD-H (250 x 30) mm, 5µ, % de CO_2: 50,0 %, % de codisolvente: 50,0 % (metanol al 100 %), Flujo total: 70,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 267 nm, Tiempo de pila: 6,6 min, Carga/Iny.: 16,0 mg, Solubilidad: Metanol, N.º. total de inyecciones: 35, Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-80.

Pico I: (4S)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (199 mg, 0,460 mmol, rendimiento del 10,89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 431,18 $[M+H]^+$, T_r = 1,72 min.

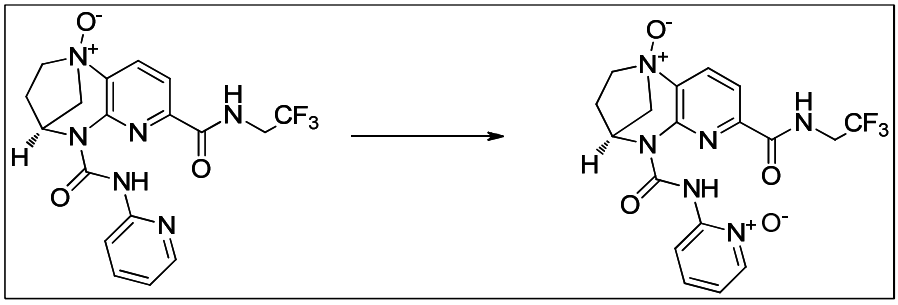
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,58 (ddd, *J* = 5,9, 2,4, 0,6 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 3,23 (dt, *J* = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,33 (ddt, *J* = 14,1, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,87 (m, 2H), 1,77 (ddt, *J* = 14,0, 8,7, 5,5 Hz, 1H).

Pico II: (4S)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (186 mg, 0,428 mmol, rendimiento del 10,14 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 431,18 $[M+H]^+$, T_r = 1,73 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 6,58 (dd, *J* = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 9,3, 7,0 Hz, 3H), 3,02 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 2,32 (ddt, *J* = 14,4, 9,9, 5,6 Hz, 1H), 2,05 (dt, *J* = 14,7, 7,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H).

Ejemplo 275

Síntesis de 1-óxido de (4*S*)-5-((1-oxidopiridin-2-il)carbamoil)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-metanopirido[2,3-*b*] [1, 4]diazepina

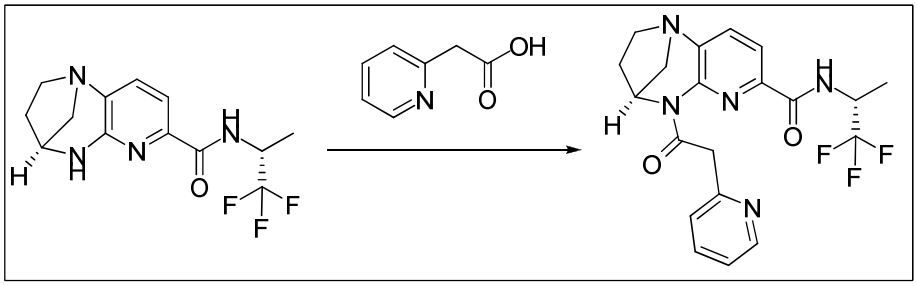


A una solución agitada de 1-óxido de (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (100 mg, 0,237 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió m-CPBA (123 mg, 0,710 mmol) en porciones durante un periodo de 10 min a 0 ºC, después la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 20 % en DCM: F_r-0,1; UV activo). La mezcla de reacción se vertió en el agua y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, eluida con 5 % de metanol en DCM) para proporcionar el producto deseado, 1-óxido de (4*S*)-5-((1-oxidopiridin-2-il)carbamoil)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepina (45 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 42,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 439,06 $[M+H]^+$, T_r = 1,45 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,05 (s, 1H), 10,09 (t, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,98 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 6,47, 0,99 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,55, 1,53 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 7,65 -7,57 (m, 1H), 7,28 -7,20 (m, 1H), 5,60 (dd, *J* = 6,58, 3,95 Hz, 1H), 4,32 -4,17 (m, 2H), 3,94 (dd, *J* = 11,07, 3,84 Hz, 2H), 3,79 (d, *J* = 11,18 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H), 2,79 -2,69 (m, 1H), 2,28 -2,17 (m, 1H).

Ejemplo 276

Síntesis de (4*S*)-5-(2-(piridin-2-il)acetil)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida

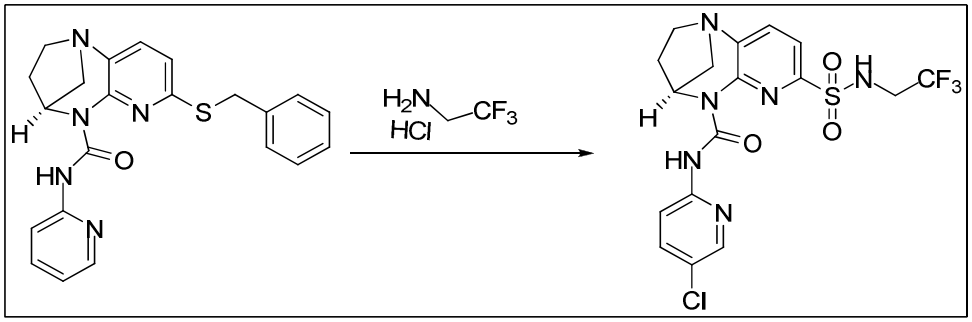


A una solución de (4*S*)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (600 mg, 1,998 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadieron ácido 2-(piridin-2-il)acético (411 mg, 3,00 mmol), seguido de tricloruro de fósforo (0,350 ml, 4,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: acetato de etilo al 80 % en hexano, Valor de Fr: 0,1). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18 (250 x 4,6 mm, 5µ); FM A: bicarbonato de amonio 5 mM (ac.), FM B: ACN; Método (T/% de B): 0/10, 1/10, 10/60, 15/60, 18/98, 20/98, 20,1/10, 25/10; Flujo: 1,0 ml/min; Solubilidad: acetonitrilo) para proporcionar (4*S*)-5-(2-(piridin-2-il)acetil)-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (200 mg, 0,467 mmol, rendimiento del 23,36 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 420,05 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,60 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 9,87 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,40 - 8,53 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,66 (td, *J* = 7,67, 1,75 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 5,69 (dd, *J* = 6,25, 3,18 Hz, 1H), 4,77 - 5,00 (m, 3H), 3,06 - 3,25 (m, 2H), 2,87 - 3,05 (m, 2H), 2,15 - 2,36 (m, 1H), 1,72 - 1,98 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 277

Síntesis de (4*S*)-N-(5-cloropiridin-2-il)-7-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5(2*H*)-carboxamida:

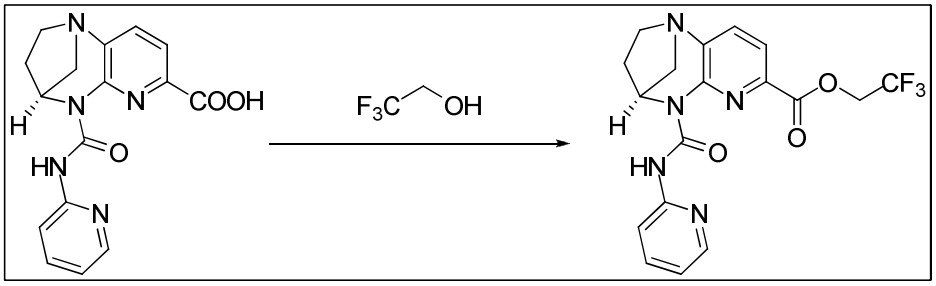


A una mezcla agitada de (4*S*)-7-(benciltio)-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxamida (1 g, 2,478 mmol) en agua (25 ml), DCM (10 ml) y HCl ac. (0,4 ml, 13,16 mmol) a 0 ºC se añadió una solución de hipoclorito sódico (12 ml, 2,478 mmol, solución ac. al 9 %) y se agitó durante 30 min. (Sistema de elusión de TLC: MeOH al 5 % en DCM; F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua fría (20 ml) y se extrajo en DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto en forma de un líquido de color pardo. El líquido de color pardo obtenido se disolvió en THF (30 ml) y se añadió DIPEA (0,433 ml, 2,478 mmol) e hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (1,008 g, 7,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto en forma de un líquido de color pardo pálido. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: X-Bridge C-18 (150 x 4,6mm, 3.5µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM, B: acetonitrilo al 100 %; Gradiente: Tiempo/% de B: 0/5, 1,5/5, 3/15, 7/55, 10/95, 15/95, 17/5, 20/5; Temp. de la Columna: Ambiente; Caudal: 1,0 ml/min; Diluyente: 70:30 de acetonitrilo:H_2O) para proporcionar (4*S*)-N-(5-cloropiridin-2-il)-7-(N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5(2H)-carboxamida (57 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 4,75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 477,04 $[M+H]^+$, T_r = 2,35 min**.**

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,71 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 5,57 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 3,59 - 3,74 (m, 2H), 3,20 - 3,31 (m, 2H), 3,02 - 3,16 (m, 2H), 2,29 - 2,41 (m, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 1H).

Ejemplo 278

Síntesis de 5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4*S*)-2,2,2-trifluoroetilo

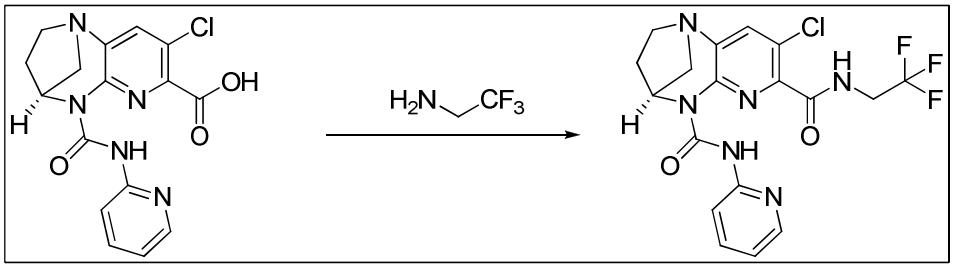


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,922 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (138 mg, 1,383 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadieron DIPEA (0,805 ml, 4,61 mmol) y HATU (701 mg, 1,844 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en acetato de etilo: F_r-0,5; UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, columna eluida en MeOH al 1 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto puro, 5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxilato de (4*S*)-2,2,2-trifluoroetilo (115 mg, 0,281 mmol, rendimiento del 30,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 408,07 $[M+H]^+$, T_r = 1,87 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,08 (s, 1H), 8,43 - 8,29 (m, 1H), 8,17 - 8,01 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,99 (ddd, *J* = 7,29, 4,88, 0,99 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 6,03, 3,18 Hz, 1H), 4,83 (c, *J* = 8,33 Hz, 2H), 3,29 - 2,99 (m, 4H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 279

Síntesis de (4*S*)-8-cloro-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

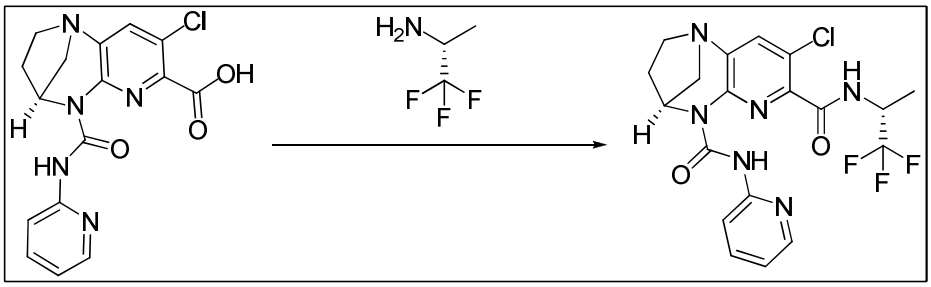


A una solución agitada de ácido (4*S*)-8-cloro-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (500 mg, 1,390 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron HATU (1057 mg, 2,78 mmol), DIPEA (0,485 ml, 2,78 mmol) e hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (283 mg, 2,085 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro; F*r*: 0,23). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-8-cloro-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (280 mg, 0,626 mmol, rendimiento del 45,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 441,04 $[M+H]^+$, T_r = 1,98 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,93 (s, 1H), 8,27 (t, *J* = 5,92 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 4,93, 0,99 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,93 - 7,11 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,06 - 4,36 (m, 2H), 3,14 - 3,32 (m, 1H), 3,07 - 3,17 (m, 1H), 2,95 - 3,06 (m, 1H), 2,23 - 2,42 (m, 1H), 1,98 - 2,12 (m, 1H).

Ejemplo 280

Síntesis de (4*S*)-8-cloro-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

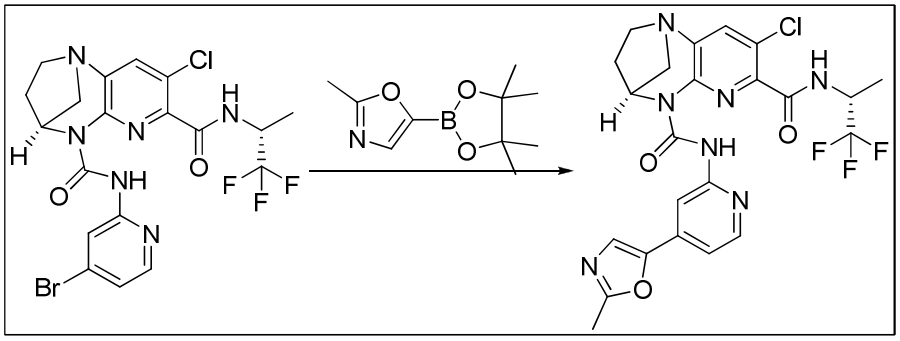


A una solución agitada de ácido (4*S*)-8-cloro-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (250 mg, 0,695 mmol) en DMF (2,5 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió DIPEA (0,364 ml, 2,085 mmol), HATU (528 mg, 1,390 mmol) y (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (94 mg, 0,834 mmol), después la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM. valor de F_r: 0,30). La reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (80 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por combiflash (usando una columna de gel de sílice, EtOAc al 85 % en Hexano). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado con una pureza del 93 %, que se purificó adicionalmente por HPLC prep. (Columna: XBridge C18 (150 x 19) mm, 5 µ, Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.), Fase móvil B: Acetonitrilo, Método: Isocrático (A:B) = 65:35, Flujo: 18ml/min; Solubilidad: THF+ACN) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-8-cloro-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (65 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 20,51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 455,05 $[M+H]^+$, Tr = 2,06 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,44 (s, 1H), 8,24 (dt, *J* = 4,93, 0,93 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,39, 0,96 Hz, 1H), 7,72 (td, *J* = 7,84, 1,64 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d a, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,03 (ddd, *J* = 7,40, 4,99, 0,99 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,96 - 5,14 (m, 1H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 3,07 - 3,13 (m, 1H), 2,98 - 3,04 (m, 1H), 2,26 - 2,43 (m, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 281

Síntesis de (4*S*)-8-cloro-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

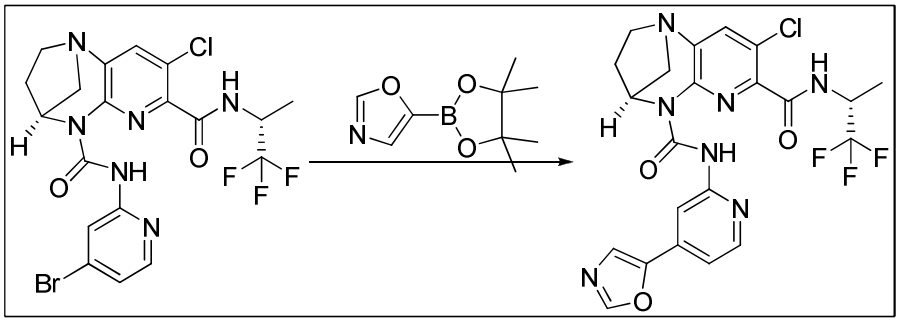


A una solución de (4*S*)-*N*5-(4-bromopiridin-2-il)-8-cloro-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 0,937 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) se añadió acetato potásico (184 mg, 1,874 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (215 mg, 1,030 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. Después, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (38,3 mg, 0,047 mmol) y se agitó a 90 ºC durante 5 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, valor de F_r: 0,30). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (80 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 1 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-8-cloro-*N*5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (60 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 11,56 %, en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 536,12 $[M+H]^+$, Tr = 2,15 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,42 - 12,67 (m, 1H), 8,31 - 8,47 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,39 - 7,55 (m, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,06 (dc, *J* = 16,80, 7,48 Hz, 1H), 3,16 - 3,34 (m, 2H), 2,93 - 3,08 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,26 - 2,48 (m, 1H), 2,03 - 2,23 (m, 1H), 1,52 - 1,64 (m, 3H).

Ejemplo 282

Síntesis de (4*S*)-8-cloro-*N*5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida.

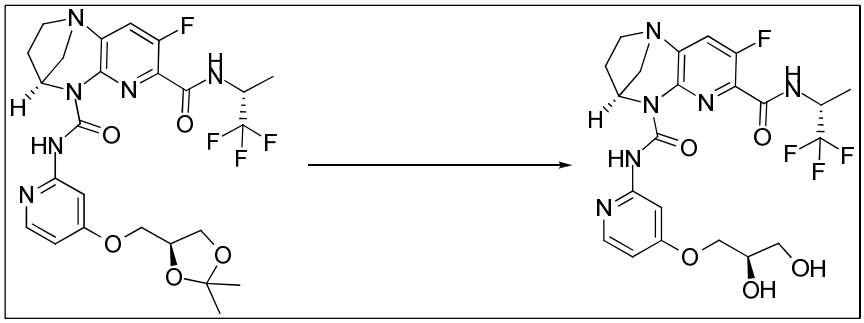


A una solución de (4*S*)-*N*5-(4-bromopiridin-2-il)-8-cloro-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (600 mg, 1,124 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) se añadió acetato potásico (276 mg, 2,81 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (263 mg, 1,349 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. Después, se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (55,1 mg, 0,067 mmol) y se agitó a 90 ºC durante 5 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM), valor de F_r: 0,30). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (90 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía combiflash (usando una columna de gel de sílice, metanol al 2 % en DCM). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado, (4*S*)-8-cloro-*N*5-(4-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (75 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 12,70 %) en forma de un sólido de color blanquecino, CLEM (*m/z*): 522,15 $[M+H]^+$, Tr = 4,78 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,45 - 12,77 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,24 - 7,34 (m, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,93 - 5,17 (m, 1H), 3,17 - 3,32 (m, 2H), 2,99 - 3,15 (m, 2H), 2,28 - 2,42 (m, 1H), 2,01 - 2,17 (m, 1H), 1,60 (a, 3H).

Ejemplo 283

Síntesis de (4S)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-8-fluoro-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

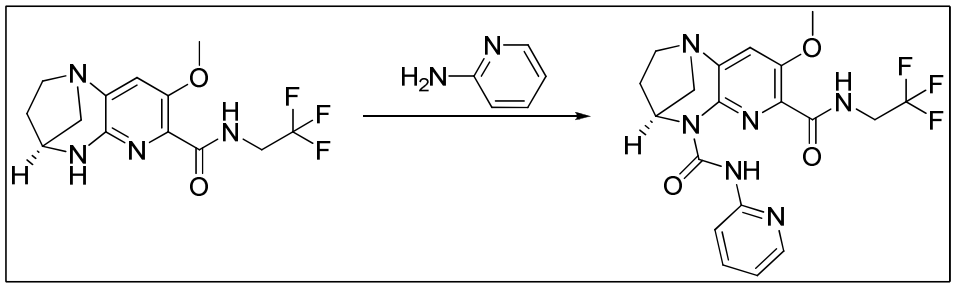


A una solución agitada de (4*S*)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-8-fluoro-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (130 mg, 0,229 mmol) en metanol (10 ml) a TA se añadió HCl 2 M (0,6 ml, 1,200 mmol) y se agitó durante 3 h. (Eluyente de TLC: metanol al 5 % en DCM, Fr: 0,2; UV activo). La mezcla de reacción se concentró para retirar metanol y el residuo se basificó usando una solución saturada de $NaHCO_3$ (3 ml). El sólido resultante se filtró, se secó y se trituró con éter de petróleo (10 ml) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-8-fluoro-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (105 mg, 0,196 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (m/z): 529,25 $[M+H]^+$, Tr = 1,40 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,43 (s, 1H), 8,79 (d a, *J* = 8,77 Hz, 1H), 8,04 (d a, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,56 - 7,84 (m, 2H), 6,71 (d a, *J* = 4,17 Hz, 1H), 5,47 (s a, 1H), 5,01 (d a, *J* = 4,82 Hz, 1H), 4,86 (dd a, *J* = 15,46, 7,56 Hz, 1H), 4,70 (t a, *J* = 5,48 Hz, 1H), 4,10 (dd a, *J* = 9,65, 3,51 Hz, 1H), 3,88 - 4,01 (m, 1H), 3,82 (d a, *J* = 4,82 Hz, 1H), 3,33 - 3,54 (m, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 1H), 3,04 - 3,18 (m, 2H), 2,98 (d a, *J* = 9,87 Hz, 1H), 2,25 (d a, *J* = 5,70 Hz, 1H), 1,88 (dd a, *J* = 13,92, 6,91 Hz, 1H), 1,46 (d a, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 284

Síntesis de (4*S*)-8-metoxi-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

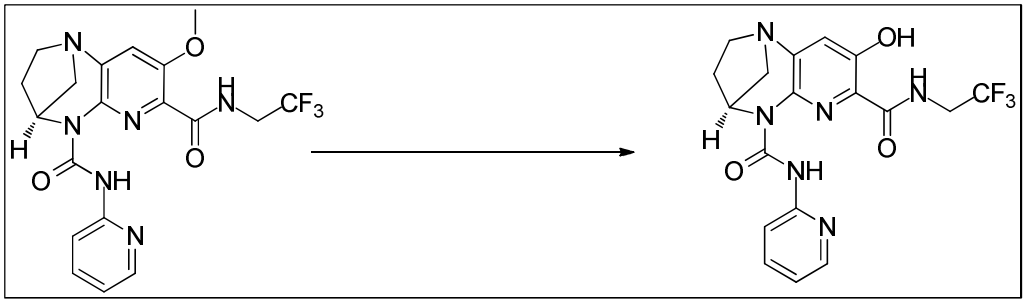


A una solución agitada de (4*S*)-8-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (690 mg, 2,182 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 30 ml) se añadieron trifosgeno (647 mg, 2,182 mmol) y DIPEA (1,905 ml, 10,91 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, se añadió piridin-2-amina (246 mg, 2,62 mmol) y se agitó a 80 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: Fr: 0,4, EtOAc). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo puro) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-8-metoxi-*N*-5-(piridin-2-il)-*N*-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (423 mg, 0,952 mmol, rendimiento del 43,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 437,1 $[M+H]^+$, T_r = 1,51 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,70 (s, 1H), 8,81 (t, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 4,82, 1,10 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,84 -7,69 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,12 -7,00 (m, 1H), 5,45 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,23- 4,02 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,34 (s a, 1H), 3,15 -3,02 (m, 2H), 3,00- 2,90 (m, 1H), 2,28- 2,19 (m, 1H), 1,92- 1,79 (m, 1H).

Ejemplo 285

Síntesis de (4*S*)-8-hidroxi-*N5*-(piridin-2-il)-*N7*-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



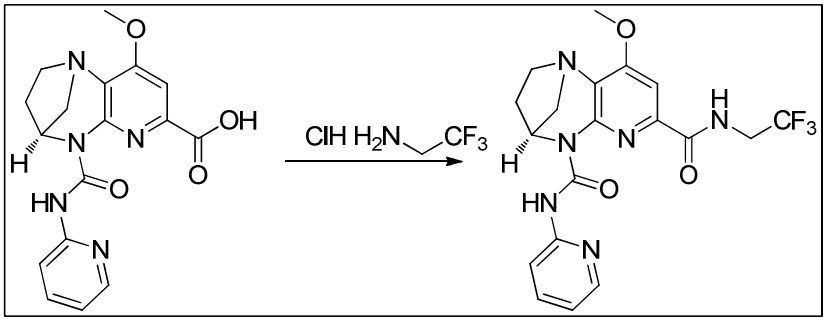
A una solución agitada de (4*S*)-8-metoxi-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (270 mg, 0,619 mmol) en DCM (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno a -78 ºC, se añadió BBr_3 (0,175 ml, 1,856 mmol) y se agitó durante 16 h a TA. (TLC: Valor de Fr: 0,5, EtOAc, UV activo). La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de $NaHCO_3$ (100 ml) y se

extrajo con DCM (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, eluyendo con acetato de etilo al 80 % en éter de petróleo) para proporcionar (4*S*)-8-hidroxi-*N*5-(piridin-2-il)-*N*7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (169 mg, 0,393 mmol, rendimiento del 63,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 423,14 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,48 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,48 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,68 (t a, *J* = 6,47 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 4,93, 0,99 Hz, 1H), 8,07 (dt, *J* = 8,33, 0,99 Hz, 1H), 7,72 (td, *J* = 7,89, 1,97 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 1,10 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 5,92, 3,29 Hz, 1H), 4,20 (cd, *J* = 8,92, 6,80 Hz, 2H), 3,32 -3,20 (m, 2H), 3,14 (d a, *J* = 12,06 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 12,28, 3,29 Hz, 1H), 2,31 (ddt, *J* = 14,17, 8,58, 5,73, 5,73 Hz, 1H), 2,12 -1,96 (m, 1H)

Ejemplo 286

Síntesis de (4*S*)-9-metoxi-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



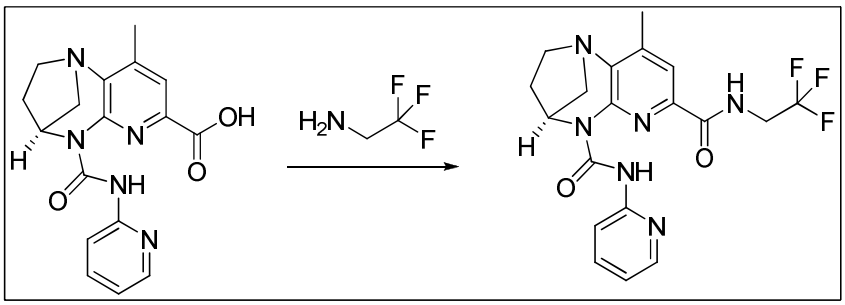
A una solución agitada de ácido (4S)-9-metoxi-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,844 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron DIPEA (0,737 ml, 4,22 mmol) y HATU (482 mg, 1,266 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 30 min. Después, se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (172 mg, 1,266 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F*r*: 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200: Eluyente: MeOH al

1 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-9-metoxi-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (120 mg, 0,274 mmol, rendimiento del 32,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 437,19 $[M+H]^+$, T_r = 2,00 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,72 (s, 1H), 8,70 - 8,58 (m, 1H), 8,22 (d, *J* = 4,17 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,80- 7,70 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,34, 4,93 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,30- 3,19 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,32 (dddd, *J* = 14,03, 9,87, 5,92, 3,95 Hz, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 1H).

Ejemplo 287

Síntesis de (4*S*)-9-metil-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



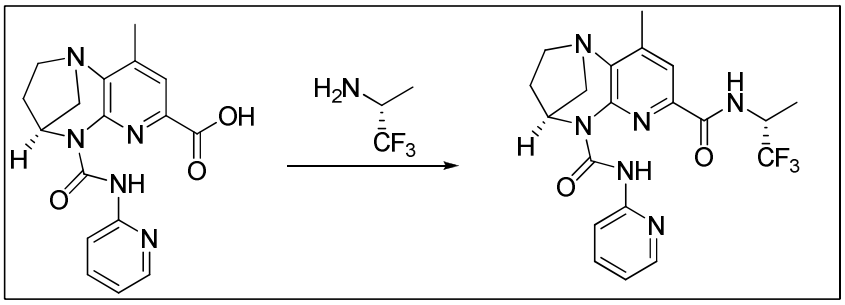
A una solución agitada de ácido (4*S*)-9-metil-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1 g, 2,95 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadieron DIPEA (1,544 ml, 8,84 mmol) y HATU (1,681 g, 4,42 mmol) a temperatura ambiente, se agitaron durante 1 h. Después, se añadió hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetanamina (0,599 g, 4,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (Sistema de TLC: EtOAc, F*r*: 0,6). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de alúmina neutra, Eluyente: EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-9-metil-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (620 mg, 1,465 mmol, rendimiento del 49,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 421,14 $[M+H]^+$, T_r = 2,33 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,80 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,36 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* =

4,17 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 7,29, 4,99, 0,88 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 6,03, 2,52 Hz, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 2,03 (dt, *J* = 14,74, 7,43 Hz, 1H).

Ejemplo 288

Síntesis de (4*S*)-9-metil-N5-(piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



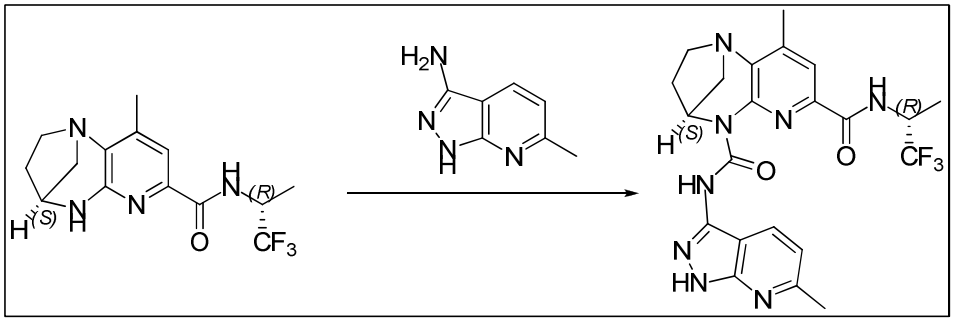
A una solución agitada de ácido (4*S*)-9-metil-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (230 mg, 0,678 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadieron HATU (387 mg, 1,017 mmol) y DIPEA (0,355 ml, 2,033 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, se añadió hidrocloruro de (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (152 mg, 1,017 mmol) y se agitó a 27 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: EtOAc, F*r*: 0,5). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de alúmina neutra, Eluyente: EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-9-metil-N5-(piridin-2-il)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (90 mg, 0,207 mmol, rendimiento del 30,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 435,18 $[M+H]^+$, T_r = 2,54 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,40 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 4,17 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,47, 5,15 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,13 - 5,00 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,03 (dt, *J* = 14,47, 7,45 Hz,

1H), 1,60 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 289

Síntesis de (4*S*)-9-metil-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

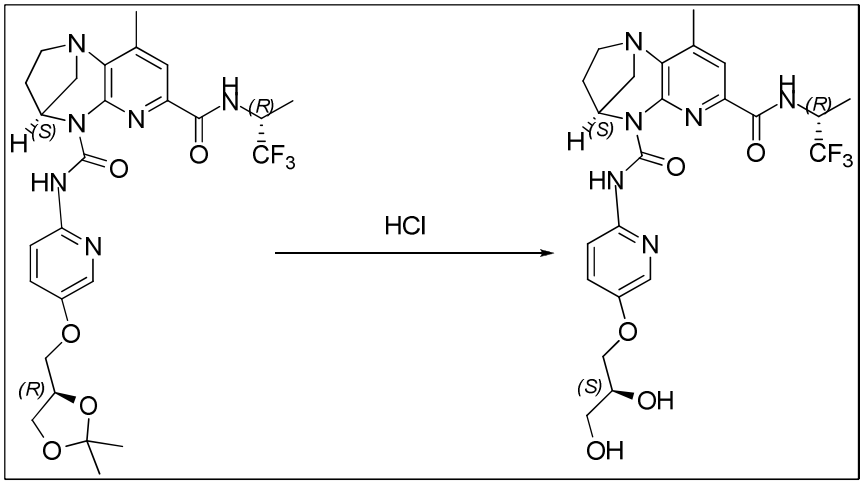


A una solución agitada de (4*S*)-9-metil-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,591 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadieron trifosgeno (283 mg, 0,954 mmol) y DIPEA (1,389 ml, 7,95 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Después de 4 h, se añadió 6-metil-1*H*-pirazolo [3,4-b]piridin-3-amina (354 mg, 2,386 mmol) y se agitó a 75 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: EtOAc puro, F*r*: 0,5). Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra, Eluyente: EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-9-metil-N5-(6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (350 mg, 0,716 mmol, rendimiento del 45,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 489,21 $[M+H]^+$, T_r = 2,16 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,24 (s, 1H), 10,31 - 10,11 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,21 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 6,14, 2,85 Hz, 1H), 4,99 (dc, *J* = 16,72, 7,36 Hz, 1H), 3,22 - 3,01 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 290

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

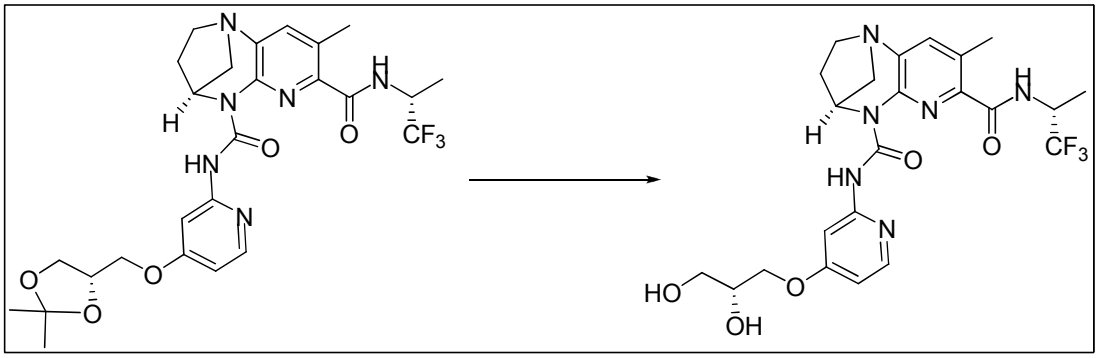


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(5-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 0,886 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico (2 ml, 23,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. (Sistema de TLC: EtOAc puro, F*r*: 0,3). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), se extrajo con MeOH al 5 % en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un semisólido, que se lavó con pentano (2 x 20 ml) y se secó para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(5-((*S*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (360 mg, 0,683 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 525,25 $[M+H]^+$, T_r = 1,95 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,26 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,99, 3,07 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 5,70, 2,41 Hz, 1H), 5,05 (dc, *J* = 16,74, 7,28 Hz, 1H), 4,20 -4,05 (m, 3H), 3,94 - 3,73 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 2H), 2,54 (d, *J* = 4,60 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,92 (t, *J* = 5,92 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 291

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-8-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

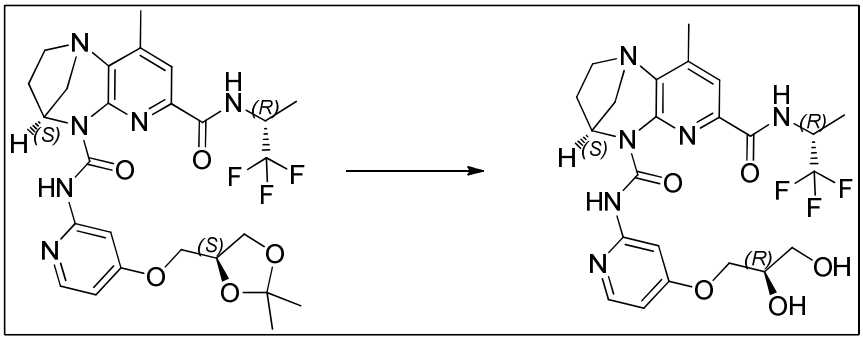


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-8-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (250 mg, 0,443 mmol) en metanol (10 ml) a 0 ºC se añadió HCl ac. (1,50 ml, 18,00 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a TA durante 1 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM; F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico (hasta pH-8-9) a 0 ºC y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el sólido precipitado se filtró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-8-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (160 mg, 0,305 mmol, rendimiento del 68,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 525,58 $[M+H]^+$, T_r = 1,48 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,87 (d a, *J* = 9,87 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,59 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 5,81, 3,18 Hz, 1H), 4,88 - 5,14 (m, 1H), 4,02 - 4,27 (m, 3H), 3,69 - 3,91 (m, 2H), 3,15 - 3,27 (m, 2H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 2,96 - 3,07 (m, 1H), 2,66 (s, 4H), 2,24 - 2,38 (m, 1H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 1,62-1,46 (s, 3H).

Ejemplo 292

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

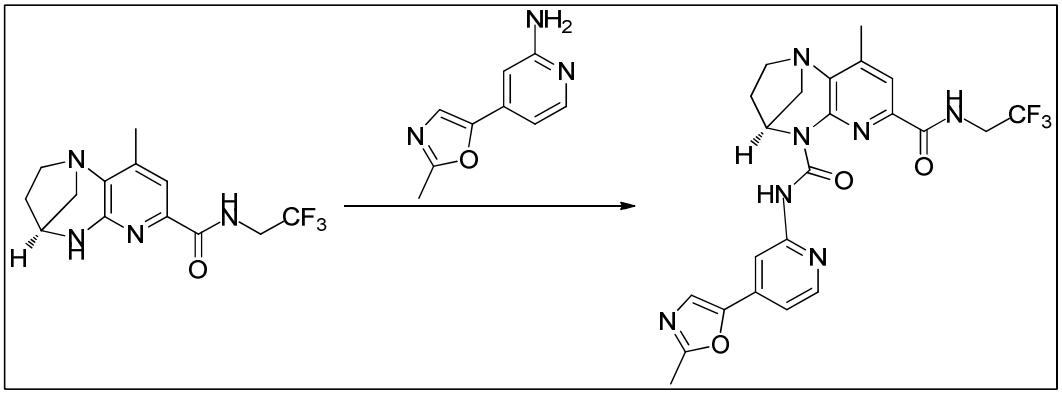


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]-diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (250 mg, 0,443 mmol) en metanol (30 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml, 11,85 mmol), gota a gota, durante un periodo de 5 min y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. (Sistema de TLC: EtOAc, Valor de Fr 0,3). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con MeOH al 5 % en DCM y se concentró a presión reducida y se trituró con *n*-pentano (2 x 20 ml) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (180 mg, 0,342 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 525,28 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,70 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,46 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,92 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 5,70, 2,41 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 3,29 Hz, 1H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 3H), 3,70 - 3,88 (m, 2H), 3,22 - 3,02 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (cd, *J* = 9,76, 4,49 Hz, 1H), 2,03 (dt, *J* = 14,63, 7,48 Hz, 3H), 1,57 (s, 3H).

Ejemplo 293

Síntesis de (4*S*)-9-metil-N5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

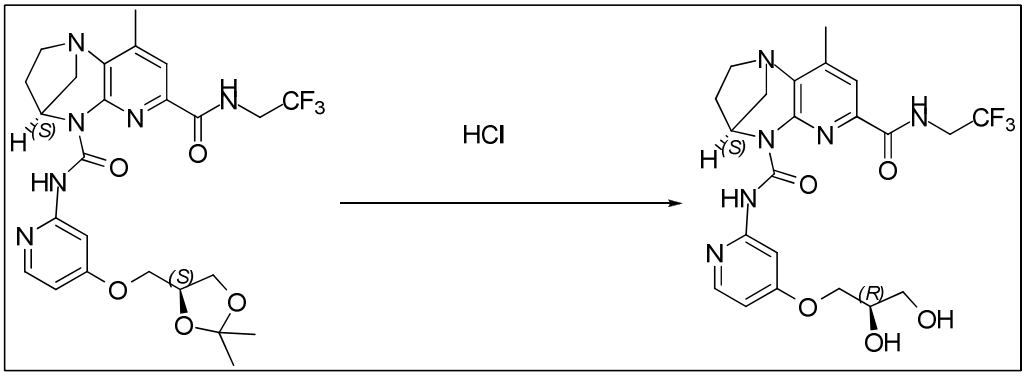


A una solución agitada de (4*S*)-9-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (500 mg, 1,665 mmol) en THF (50 ml) se añadieron trifosgeno (296 mg, 0,999 mmol) y DIPEA (1,454 ml, 8,33 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió 4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-amina (438 mg, 2,498 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 75 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: EtOAc al 100 %, Fr: 0,4). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando alúmina neutra y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo). Las fracciones recogidas se evaporaron para proporcionar el producto deseado, (4S)-9-metil-N5-(4-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (329 mg, 0,656 mmol, rendimiento del 39,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 502,24 $[M+H]^+$, *Tr* = 2,41 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,90 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 6,69 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 0,66 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 5,26, 1,53 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,81, 2,52 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 3,24 - 2,99 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 294

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

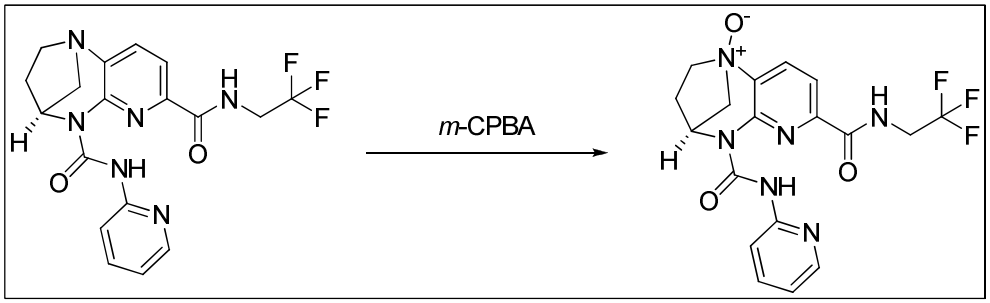


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (200 mg, 0,363 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico (1,5 ml, 17,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. (Sistema de TLC: EtOAc puro, F*r*: 0,2). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ (30 ml), seguido de extracción con MeOH al 5 % en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un semisólido, que se lavó con *n*-pentano (2 x 20 ml) y se secó para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-9-metil-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (150 mg, 0,293 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 511,21 $[M+H]^+$, T_r = 1,59 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,85 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,14 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,41 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 4,27 - 4,06 (m, 5H), 3,91 - 3,70 (m, 2H), 3,22 - 2,98 (m, 4H), 2,58 (s a, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (cd, *J* = 9,57, 5,04 Hz, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H).

Ejemplo 295

Síntesis de 1-óxido de (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina.

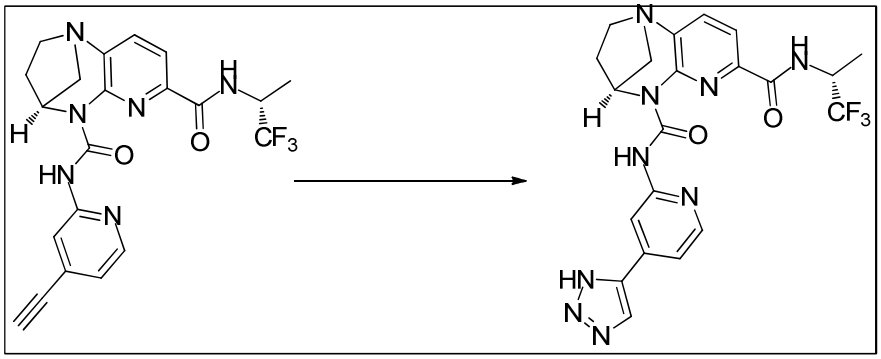


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(piridin-2-il)-N7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 1,230 mmol) en cloroformo (20 ml) se añadió *m*-CPBA (212 mg, 1,230 mmol) en porciones durante un periodo de 10 min a 0 ºC, después, la mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,5). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200, eluyente: MeOH al 5 % en DCM), para proporcionar el producto deseado, 1-óxido de (4*S*)-5-(piridin-2-ilcarbamoil)-7-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepina (350 mg, 0,829 mmol, rendimiento del 67,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 423,11 $[M+H]^+$, Tr = 1,59 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,15 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 8,55 (t, *J* = 6,69 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,17 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,11 -7,06 (m, 1H), 5,82 (dd, *J* = 6,80, 3,95 Hz, 1H), 4,37 -4,15 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 11,40, 3,95 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,79 (d, *J* = 11,62 Hz, 1H), 2,97 -2,85 (m, 1H), 2,33 -2,21 (m, 1H).

Ejemplo 296

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

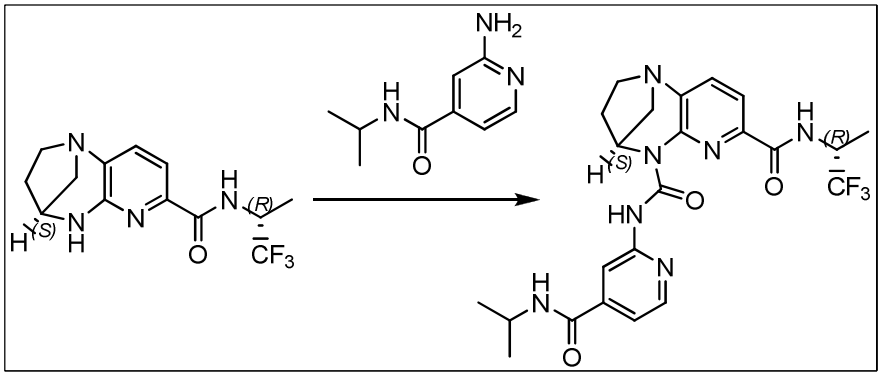


La suspensión de (4*S*)-N5-(4-etinilpiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (600 mg, 1,350 mmol) en $TMSN_3$ (5 ml, 37,7 mmol) se agitó a 80 ºC en microondas durante 30 min. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F*r*: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con MeOH al 10 % en DCM (15 ml), se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto con (36 % de CLEM, 260 mg). El compuesto en bruto se purificó por HPLC prep. (**condiciones de HPLC prep**.: Método: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm; FM B: acetonitrilo; columna: Xbridge C18 (150 x 19) mm, 5u, Método: T/% de B): 0/10, 1/10, 9/45, Flujo: 15ml/min, Solubilidad: acetonitrilo + THF+MeOH) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (40 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 6,07 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 488,17 $[M+H]^+$, T_r = 2,00.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,38 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 5,68 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 5,15 - 4,98 (m, 1H), 3,33 - 3,13 (m, 3H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 1H), 2,10 (dt, *J* = 14,25, 7,13 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 7,23 Hz, 3H).

Ejemplo 297

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(isopropilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

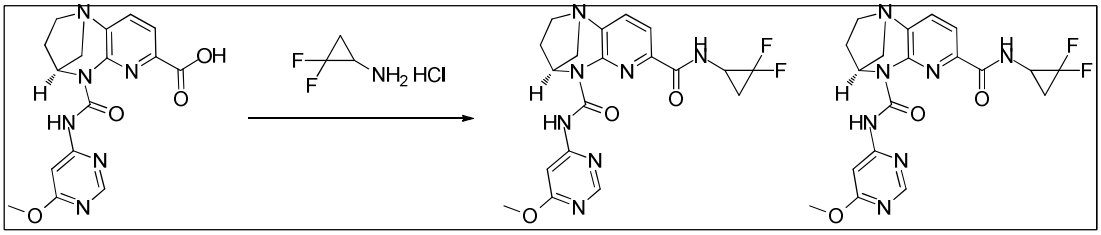


A una solución agitada de (4*S*)-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (300 mg, 0,999 mmol) en THF (15 ml) se añadieron trifosgeno (296 mg, 0,999 mmol) y TEA (0,836 ml, 5,99 mmol) a 10 ºC y se agitó durante 30 min a TA, después se añadió 2-amino-N-isopropilisonicotinamida (269 mg, 1,499 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro, F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, eluida en acetato de etilo al 80 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-(isopropilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (39 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 7,70 %). CLEM (*m/z*): 506,17 $[M+H]^+$, T_r = 2,15 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,43 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,41 Hz, 2H), 8,05- 7,85 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,56- 7,39 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 5,19 - 4,95 (m, 1H), 4,42- 4,15 (m, 1H), 3,37- 2,95 (m, 4H), 2,48 - 2,24 (m, 1H), 2,16 -1,95 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,58 Hz, 6H).

Ejemplo 298

Pico II: Síntesis de (4*S*)-N7-(2, 2-difluorociclopropil)-N5-(6-metoxipirimidin-4-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida



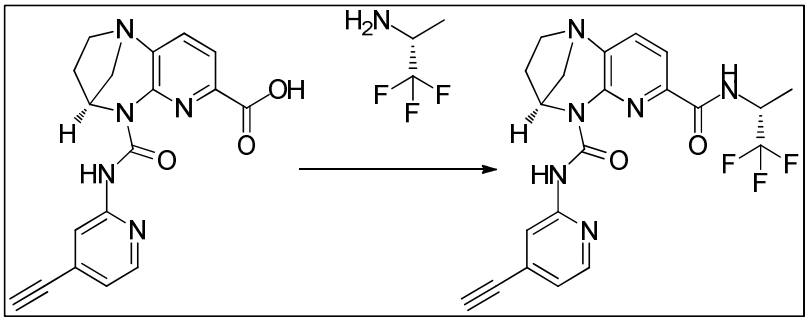
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((6-metoxipirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,684 mmol en DMF (10 ml) se añadieron DIPEA (1,470 ml, 8,42 mmol), HATU (1280 mg, 3,37 mmol) e hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (218 mg, 1,684 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r: 0,1, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, eluida con Metanol al 2 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado en forma de una mezcla diastereomérica y se sometió a SFC quiral (condiciones de SFC quiral: Columna/dimensiones: Chiralpak AD-H (250 x 21) mm, 5µ, % de codisolvente: 40,0 %, % de CO_2; disolvente: 60,0 % (metanol al 100 %), Flujo total: 60,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 210 nm, Tiempo de pila: 5,8 min, Carga/iny.: 5,0 mg, *Solubilidad: Metanol+DCM*, N.º. total de inyecciones: 60, Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-80). Separada como pico I y pico II.

Pico I (N38241-48-A2): (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(6-metoxipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (79 mg, 0,181 mmol, rendimiento del 10,73 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 432,16 $[M+H]^+$, T*r* = 2,08 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,68 - 5,51 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,61 - 3,43 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H), 3,19 - 2,98 (m, 1H), 2,45 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 299

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-etinilpiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

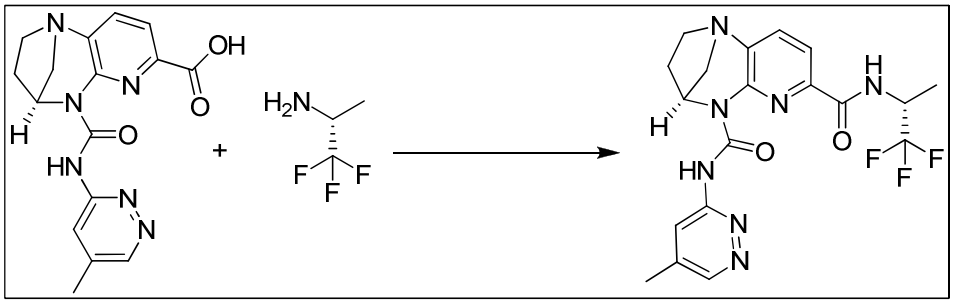


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-etinilpiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (1,8 g, 5,15 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron DIEA (4,50 ml, 25,8 mmol) y HATU (3,92 g, 10,31 mmol), seguido de la adición de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (1,165 g, 10,31 mmol) a 0 ºC, después se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro: F*r*: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se retiró al vacío. Se repartió entre agua y acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto, después este se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, columna eluida en acetato de etilo al 80 % en *n*-hexano) y se purificó de nuevo por HPLC prep. (Condiciones de HPLC prep.: FM A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: Xterra RP18 (19 x 250 mm), 10 µ, Método: B: 0/10, 1/10, 10/55, 11/5, 13/5; Flujo: 19 ml/min; Temperatura: ambiente; solubilidad: THF+MeOH) para proporcionar el compuesto puro, (4*S*)-N5-(4-etinilpiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (720 mg, 1,604 mmol, rendimiento del 31,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 445,19 $[M+H]^+$, T_r = 2,5 min.

RMN ^{1}H (400 MHz,$CDCl_3$): δ 13,28 (s, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 1H), 7,94 (dd, *J* = 14,5, 8,7 Hz, 2H), 7,68 (dd, *J* = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 5,13 - 4,98 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 3H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 3,03 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,06 (dt, *J* = 14,4, 7,3 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 300

Síntesis de (4*S*)-N5-(5-metilpiridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

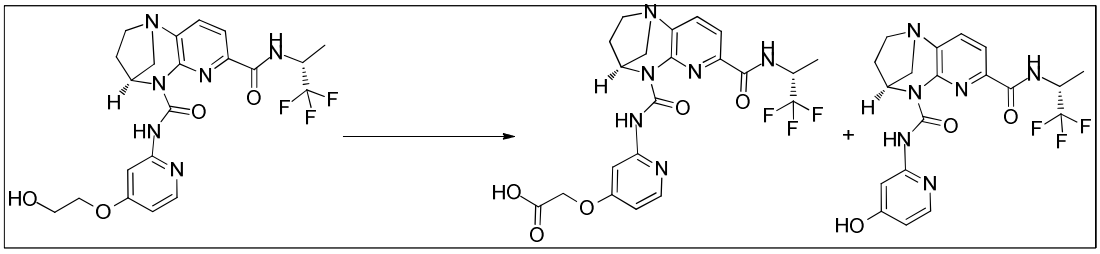


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((5-metilpiridazin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (200 mg, 0,588 mmol) en DMF (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (66,5 mg, 0,588 mmol), HATU (335 mg, 0,881 mmol), seguido de DIPEA (0,616 ml, 3,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % y DCM: F_r-0,3; UV activo). Se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo en EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se combinó, se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto, y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía (GRACE, usando una columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: ACN, eluyente B al 28 % en A). Las fracciones combinadas se concentraron, se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$, después se extrajeron con DCM, la capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar ((4*S*)-N5-(5-metilpiridazin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (44 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 16,95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 436,22 $[M+H]^+$, T_r = 2,08 min**.**

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,90 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 6,2, 3,2 Hz, 1H), 5,02 (dt, J = 16,1, 7,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (dc, J = 10,0, 5,7, 5,2 Hz, 1H), 2,07 (dt, J = 14,8, 7,7 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 1H).

Ejemplo 301

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-hidroxipiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

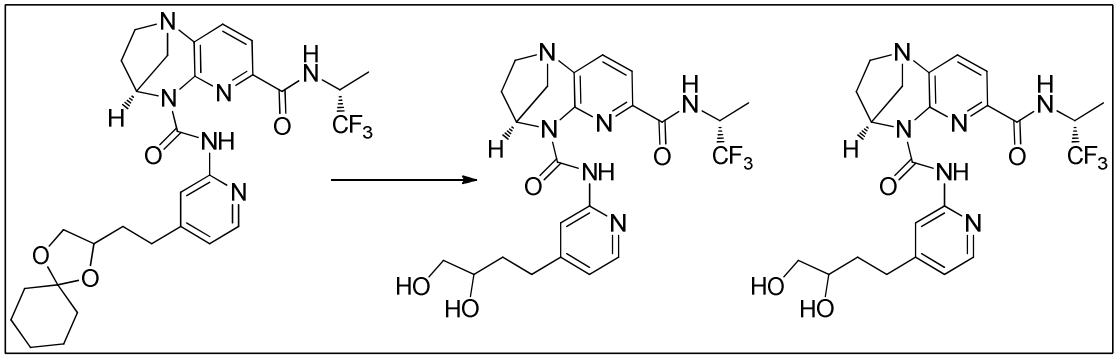


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (1 g, 2,081 mmol) en acetona (25 ml) se añadieron 4 ml de reactivo de Jones recién preparado y se agitó durante 16 h a TA. (eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,1 (compuesto polar), F_r-0,3 (compuesto no polar); UV activo). La acetona se evaporó y el residuo obtenido se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (condiciones de HPLC prep.: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: Kromasil (250 x 21,2 mm), 10 µ, Método: % de 0,01/38, 2,5/38, 8/80, 8,5/100, 13/100, 13,2/38, Solubilidad: THF+ Acetonitrilo + Metonal; Flujo: 20 ml/min, Temperatura: ambiente) y se aislaron dos compuestos. Compuesto no polar (N38152-41-B2) (4*S*)-N5-(4-hidroxipiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (121 mg, 0,276 mmol, rendimiento del 13,28 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 437,20 $[M+H]^+$; T_r = 1,53 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,38 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 3,25 (dd, *J* = 9,1, 6,9 Hz, 3H), 3,05 (dd, *J* = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,39 (tt, *J* = 9,8, 5,5 Hz, 1H), 2,08 (dt, *J* = 14,7, 7,8 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 302

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(3,4-dihidroxibutil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



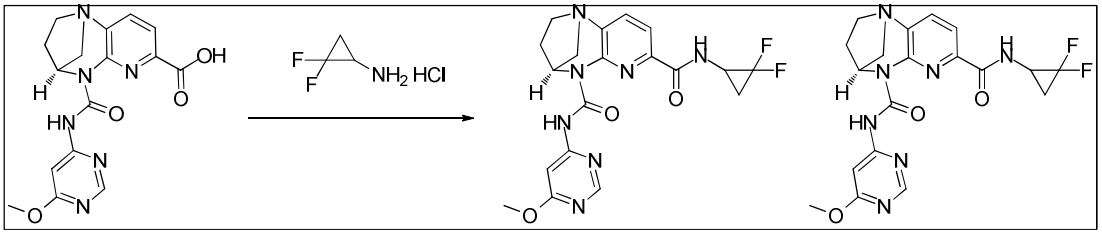
A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)etil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (600 mg, 1,019 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl (2 ml, 24,00 mmol) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 6 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,5). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, eluida en MeOH al 6 % en DCM) para proporcionar un compuesto racémico (500 mg). El compuesto racémico se sometió a SFC quiral (condiciones de SFC quiral: Columna/dimensiones: Lux Amylose-2 (250 x 30) mm, 5µ, % de CO_2: 50,0 %, % de codisolvente: 50,0 %, (IPA al 100 %), Flujo total: 60,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 263 nm, Tiempo de pila: 3,9 min, Carga/iny.: 4,6 mg, *Solubilidad: IPA*, N.º. total de inyecciones: 120, Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-80). Separada como pico I y pico II.

Pico I (4*S*)-N5-(4-(3,4-dihidroxibutil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (142 mg, 0,278 mmol, rendimiento del 27,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 509,30 $[M+H]^+$, T_r=1,65.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,23 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,9, 3,1 Hz, 1H), 5,06 (dc, *J* = 15,1, 7,3 Hz, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 3,02 (dd, *J* = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 2,93 - 2,68 (m, 2H), 2,33 (ddt, *J* = 14,5, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,06 (dt, *J* = 14,5, 7,5 Hz, 1H), 1,82 (c, *J* = 7,8 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 303

Pico II: Síntesis de (4*S*)-N7-(2, 2-difluorociclopropil)-N5-(6-metoxipirimidin-4-il)-3, 4-dihidro-1, 4-metanopirido [2, 3-*b*] [1, 4] diazepin-5, 7(2*H*)-dicarboxamida



A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((6-metoxipirimidin-4-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,684 mmol en DMF (10 ml) se añadieron DIPEA (1,470 ml, 8,42 mmol), HATU (1280 mg, 3,37 mmol) e hidrocloruro de 2,2-difluorociclopropanamina (218 mg, 1,684 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r: 0,1, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, eluida con Metanol al 2 % en DCM) para proporcionar el compuesto deseado en forma de una mezcla diastereomérica y se sometió a SFC quiral (condiciones de SFC quiral: Columna/dimensiones: Chiralpak AD-H (250 x 21) mm, 5µ, % de codisolvente: 40,0 %, % de CO_2; disolvente: 60,0 % (metanol al 100 %), Flujo total: 60,0 g/min, Contrapresión: 100,0 bar, UV: 210 nm, Tiempo de pila: 5,8 min, Carga/iny.: 5,0 mg, *Solubilidad: Metanol+DCM*, N.º. total de inyecciones: 60, Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-80). Separada como pico I y pico II.

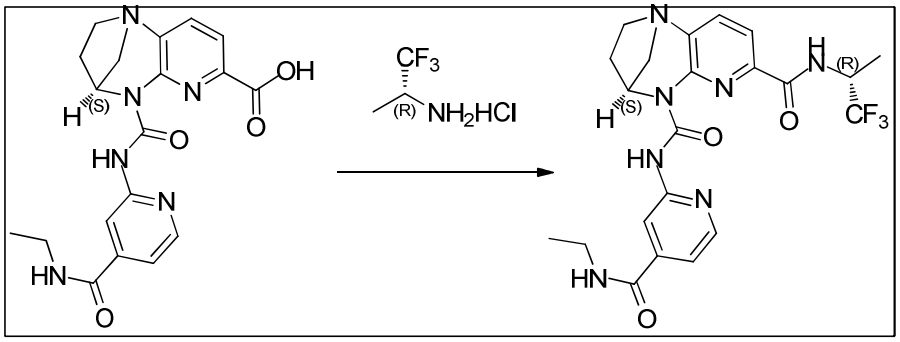
Pico II (N38241-48-B2): (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(6-metoxipirimidin-4-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (86 mg, 0,198 mmol, rendimiento del 11,78 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 432,16 $[M+H]^+$, T_r = 2,07 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,65 - 13,33 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 5,65 - 5,56 (m, 1H), 4,10 - 3,89 (m, 3H), 3,73 - 3,38 (m, 1H), 3,31 - 2,90 (m, 3H), 3 - 2,8 (m, 1H), 2,46 - 2,15 (m,

1H), 2,08 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,51 (m, 1H).

Ejemplo 304

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(etilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



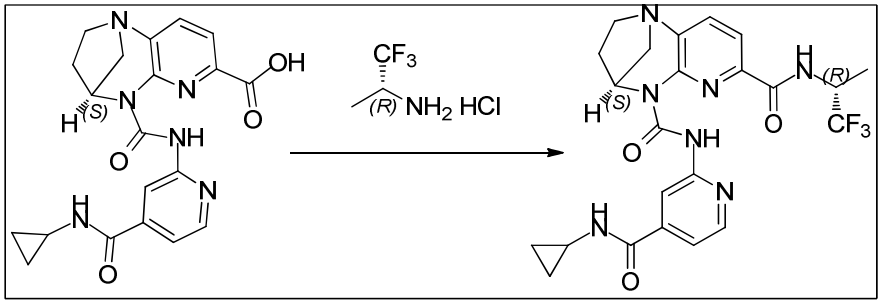
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-(etilcarbamoil)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,009 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron TEA (0,703 ml, 5,05 mmol) y HATU (767 mg, 2,018 mmol), seguido de hidrocloruro de (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (453 mg, 3,03 mmol) a 0 ºC, después se agitó a TA durante 16 h. (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro: F*r*: 0,3; UV activo). La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se repartió entre agua y acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un compuesto en bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-pentano (15 ml) para proporcionar el compuesto puro, (4*S*)-N5-(4-(etilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (240 mg, 0,474 mmol, rendimiento del 47,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 492,20 $[M+H]^+$, T_r = 2,03 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,44 (s, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,63 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 5,14 - 4,98 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 3,14 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,35 (ddt, *J* = 14,3, 9,9, 5,4 Hz, 1H), 2,08 (dt, *J* = 14,7, 7,7 Hz, 1H), 1,65 - 1,49 (m, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 305

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(ciclopropilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-

trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

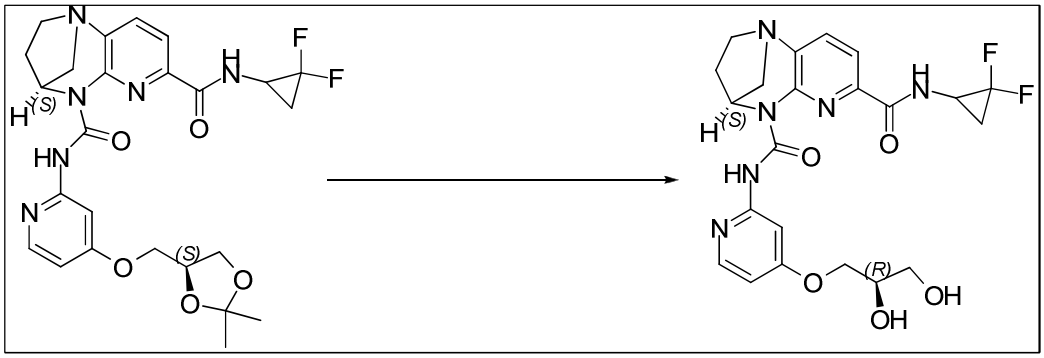


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-(ciclopropilcarbamoil)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,469 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron HATU (838 mg, 2,204 mmol) y DIPEA (0,770 ml, 4,41 mmol) a TA y se agitó durante 30 min. A esto se añadió hidrocloruro de (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (330 mg, 2,204 mmol) y se agitó durante 16 h a TA (Eluyente de TLC: acetato de etilo puro, F_r: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, eluida en acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-(ciclopropilcarbamoil)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (60 mg, 0,119 mmol, rendimiento del 8,10 %). CLEM (*m/z*): 504,19 $[M+H]^+$, T_r = 2,07 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,43 (s, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 5,07 - 5,03 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,91 (dt, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,67 (s, 2H).

Ejemplo 306

Síntesis de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi) piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

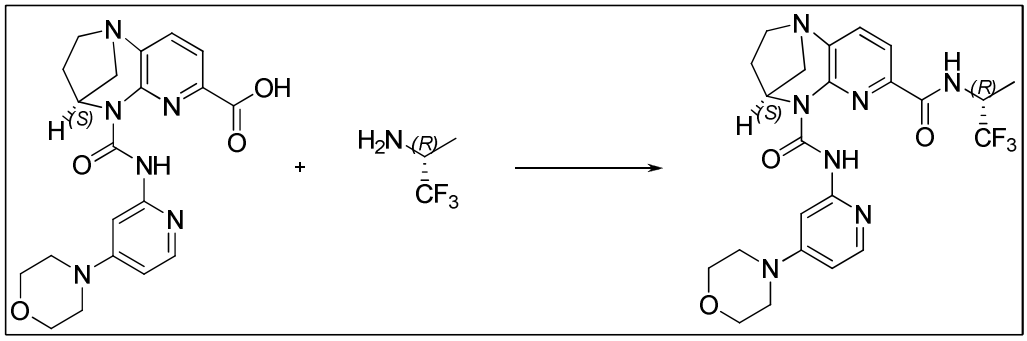


A una solución agitada de (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (220 mg, 0,415 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,025 ml, 0,829 mmol) a 0 ºC, gota a gota, durante un periodo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,1; UV activo) después se evaporó el disolvente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico y el sólido obtenido se filtró, se trituró con éter dietílico (20 ml) y *n*-pentano (20 ml) para proporcionar el compuesto puro, (4*S*)-N7-(2,2-difluorociclopropil)-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (100 mg, 0,204 mmol, rendimiento del 49,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 491,23 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,33 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,42 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 3H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,13 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,02 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,33 (ddt, *J* = 14,4, 10,1, 5,5 Hz, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 3H), 2,05 - 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 307

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-morfolinopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

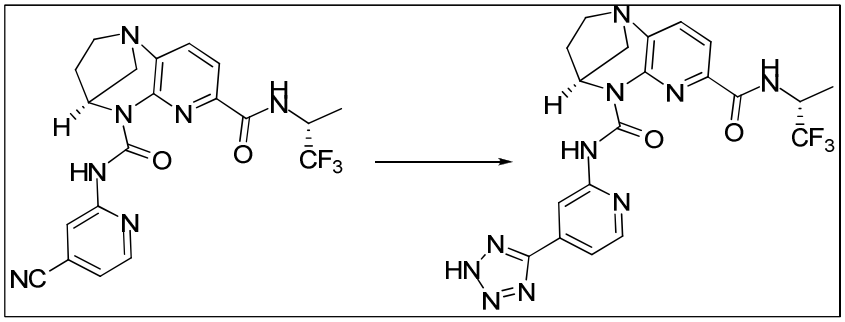


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-morfolinopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,731 mmol), HATU (417 mg, 1,096 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió DIPEA (0,511 ml, 2,92 mmol) a ta y se siguió de la adición de hidrocloruro de (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (164 mg, 1,096 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice: alúmina neutra, Eluyente: EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-morfolinopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (215 mg, 0,419 mmol, rendimiento del 57,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 506,28 $[M+H]^+$, T_r = 1,65 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,18 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 6,43 (dd, *J* = 6,1, 2,5 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 5,05 (dp, *J* = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 4H), 3,36 (dd, *J* = 5,9, 4,0 Hz, 4H), 3,30 - 3,07 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 308

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:

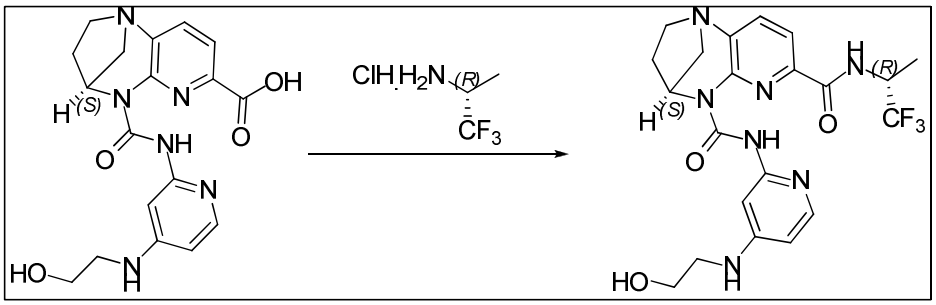


A una solución de (4*S*)-*N*5-(4-cianopiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,898 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 ºC se añadió azidotributilestanano (2,465 ml, 8,98 mmol) y se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 110 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 20 % en DCM, Valor de Fr: 0,5). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con éter dietílico (15 ml) y pentano (2 x 25 ml). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (Grace C-18: eluyendo con MeOH al 50 % en bicarbonato de amonio ac. al 1 %) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (50 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 11,28 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 489,25 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,95 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,17 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 8,26 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 3H), 5,51 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H), 4,91 - 5,04 (m, 1H), 3,07 - 3,24 (m, 4H), 2,16 - 2,44 (m, 1H), 1,91 - 2,16 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H)

Ejemplo 309

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

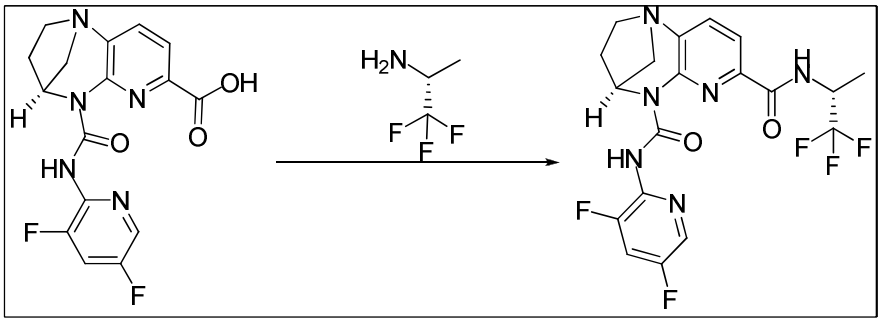


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,041 mmol), HATU (594 mg, 1,561 mmol) y DIPEA (0,545 ml, 3,12 mmol) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloruro de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (233 mg, 1,561 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: acetato de etilo puro, Valor de F_r: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, compuesto eluido en acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (50 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 9,77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 480,21 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,45 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,2-8,1 (s, 1H), 7,81- 7,63 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 4,60 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,37 Hz, 1H), 3,56 (c, *J* = 5,99 Hz, 2H), 3,21- 2,99 (m, 5H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,26- 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 310

Síntesis de (4*S*)-N5-(3,5-difluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



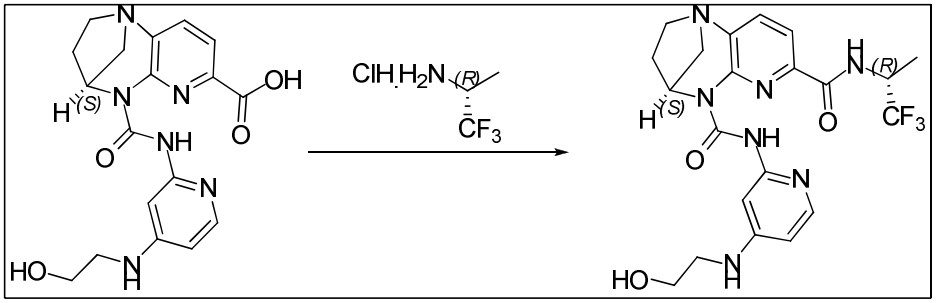
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((3,5-difluoropiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (600 mg, 1,661 mmol) en piridina (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA, se añadió EDC.HCl (637 mg, 3,32 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-

amina (188 mg, 1,661 mmol) y se continuó agitando durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Valor de Fr = 0,5). La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía (instrumento GRACE, columna inversa C-18, Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: Acetonitrilo, el producto se eluyó en B al 80 % en A) y las fracciones recogidas se concentraron, después el producto se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (10 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar (4*S*)-N5-(3,5-difluoropiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida pura (360 mg, 0,784 mmol, rendimiento del 47,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 457,17, *Tr* = 1,98.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12,29 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,29 - 7,44 (m, 2H), 5,62 (dd, *J* = 5,92, 3,07 Hz, 1H), 4,87 - 5,03 (m, 1H), 3,12 - 3,30 (m, 3H), 3,00 - 3,05 (m, 1H), 2,26 - 2,40 (m, 1H), 2,01 - 2,15 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 311

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



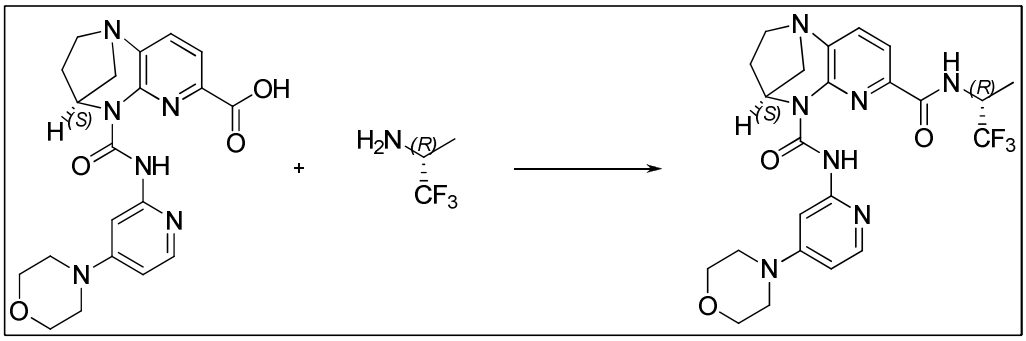
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,041 mmol), HATU (594 mg, 1,561 mmol) y DIPEA (0,545 ml, 3,12 mmol) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloruro de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (233 mg, 1,561 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: acetato de etilo puro, Valor de F_r: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa

orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, compuesto eluido en acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (50 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 9,77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 480,21 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,45 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,2-8,1 (s, 1H), 7,81- 7,63 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 4,60 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,37 Hz, 1H), 3,56 (c, *J* = 5,99 Hz, 2H), 3,21- 2,99 (m, 5H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,26- 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 312

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-morfolinopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida



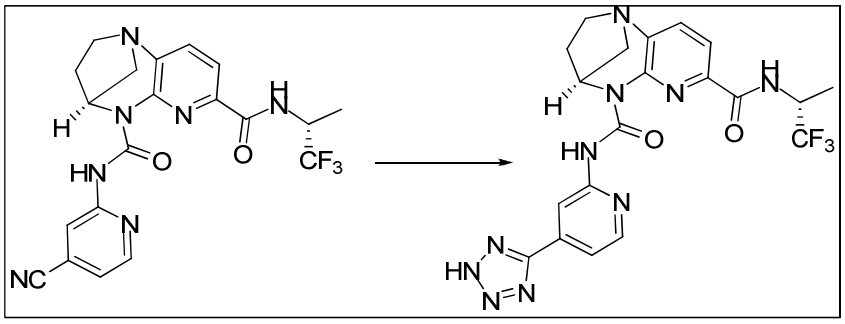
A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-morfolinopiridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (300 mg, 0,731 mmol), HATU (417 mg, 1,096 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió DIPEA (0,511 ml, 2,92 mmol) a ta y se siguió de la adición de hidrocloruro de (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (164 mg, 1,096 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice: alúmina neutra, Eluyente: EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto

deseado, (4*S*)-N5-(4-morfolinopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (215 mg, 0,419 mmol, rendimiento del 57,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 506,28 $[M+H]^+$, T_r = 1,65 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,18 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 6,43 (dd, *J* = 6,1, 2,5 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 5,05 (dp, *J* = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 4H), 3,36 (dd, *J* = 5,9, 4,0 Hz, 4H), 3,30 - 3,07 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 313

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida:



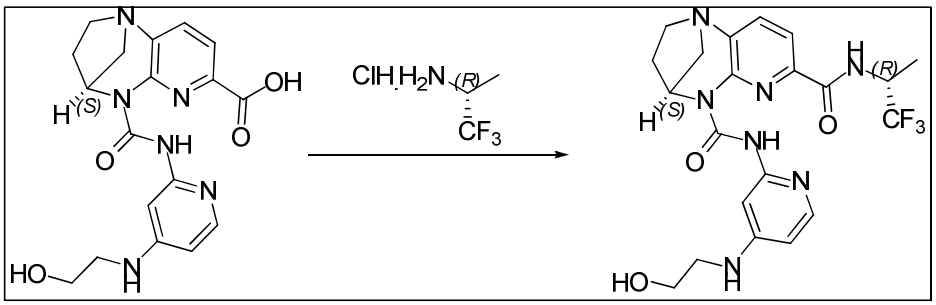
A una solución de (4*S*)-*N*5-(4-cianopiridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (400 mg, 0,898 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 ºC se añadió azidotributilestanano (2,465 ml, 8,98 mmol) y se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 110 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 20 % en DCM, Valor de Fr: 0,5). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con éter dietílico (15 ml) y pentano (2 x 25 ml). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (Grace C-18: eluyendo con MeOH al 50 % en bicarbonato de amonio ac. al 1 %) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (50 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 11,28 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 489,25 $[M+H]^+$. *Tr* = 1,95 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,17 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 8,26 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 3H), 5,51 (dd, *J* = 6,03, 2,96 Hz, 1H),

4,91 - 5,04 (m, 1H), 3,07 - 3,24 (m, 4H), 2,16 - 2,44 (m, 1H), 1,91 - 2,16 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H)

Ejemplo 314

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

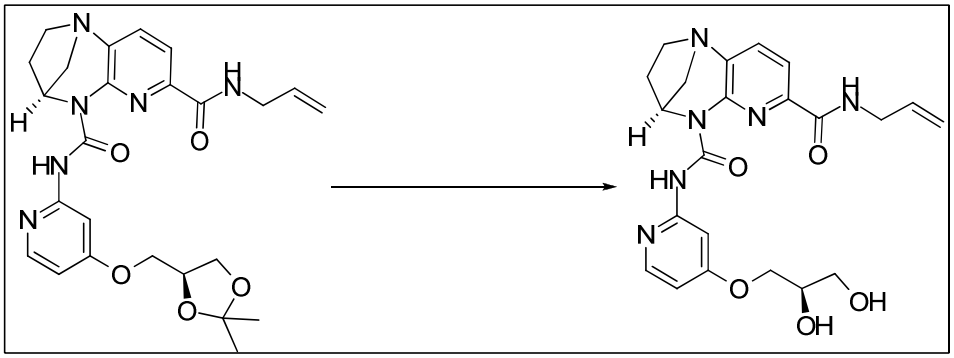


A una solución agitada de ácido (4*S*)-5-((4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxílico (400 mg, 1,041 mmol), HATU (594 mg, 1,561 mmol) y DIPEA (0,545 ml, 3,12 mmol) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloruro de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (233 mg, 1,561 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. (TLC: acetato de etilo puro, Valor de F_r: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando gel de sílice 100-200, compuesto eluido en acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (50 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 9,77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 480,21 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,45 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,2-8,1 (s, 1H), 7,81- 7,63 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 4,60 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,70, 2,85 Hz, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,37 Hz, 1H), 3,56 (c, *J* = 5,99 Hz, 2H), 3,21- 2,99 (m, 5H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,26- 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 315

Síntesis de (4*S*)-*N*7-alil-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

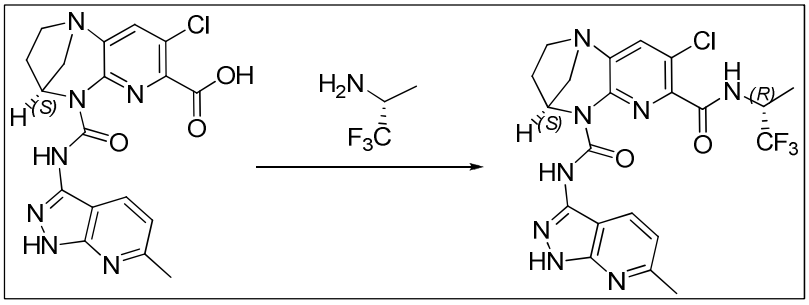


A una solución agitada de (4*S*)-N7-alil-N5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (500 mg, 1,011 mmol) en metanol (10 ml) a TA se añadió HCl 2 M (0,75 ml, 1,500 mmol) y se agitó durante 3 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM, Valor de Fr: 0,2). La mezcla de reacción se concentró para retirar por completo el metanol y la mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó a alto vacío para obtener el compuesto en bruto en forma de un sólido. El producto sólido se trituró con éter dietílico (10 ml), se filtró y se secó para proporcionar (4*S*)-N7-alil-N5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (400 mg, 0,877 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 455,19 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,24 min

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,68 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,02 (d, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,57 - 7,79 (m, 2H), 6,56 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,84 - 6,11 (m, 1H), 5,57 (dd a, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,23 - 5,43 (m, 1H), 5,17 (d a, *J* = 10,08 Hz, 1H), 4,07 - 4,27 (m, 5H), 3,85 (d a, *J* = 10,08 Hz, 1H), 3,76 (d a, *J* = 10,08 Hz, 1H), 3,08 - 3,32 (m, 3H), 2,86 - 3,08 (m, 1H), 2,69 (s a, 1H), 2,32 (ddt, *J* = 14,47, 9,48, 5,01, 5,01 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,05 (dt, *J* = 14,36, 7,29 Hz, 1H).

Ejemplo 316

Síntesis de (4*S*)-8-cloro-N5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

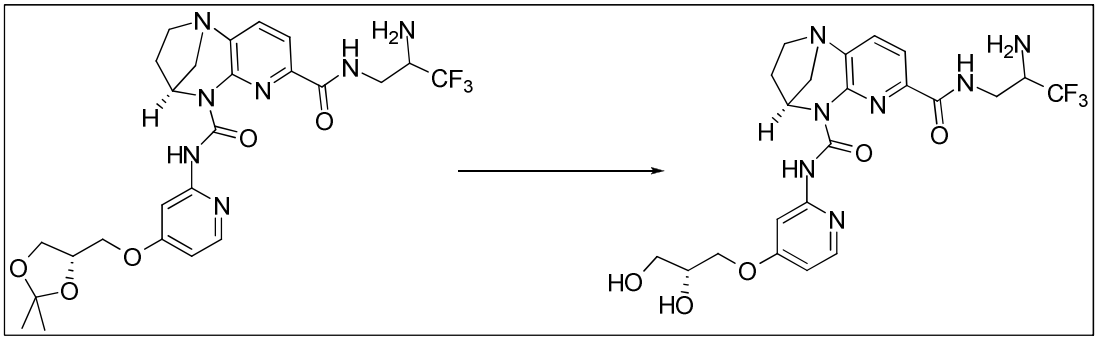


A una solución agitada de ácido (4*S*)-8-cloro-5-((6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-7-carboxílico (850 mg, 2,054 mmol) en piridina (25 ml), a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, se añadió EDC (1181 mg, 6,16 mmol) seguido de (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (465 mg, 4,11 mmol) y se agitó durante 2 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F_r-0,3; UV activo). Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice malla 100-200, eluyente 3,5 % de MeOH en DCM) para obtener (4*S*)-8-cloro-N5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida pura (223 mg, 0,434 mmol, rendimiento del 21,12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 509,1 $[M+H]^+$, T_r = 1,88 min

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12,97 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 9,26 (d a, *J* = 8,99 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 4,67 - 4,85 (m, 1H), 3,07 - 3,28 (m, 3H), 2,84 - 3,05 (m, 1H), 2,53 - 2,60 (m, 3H), 2,10 - 2,36 (m, 1H), 1,91 (dt, *J* = 14,09, 7,32 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H)

Ejemplo 317

Síntesis de (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

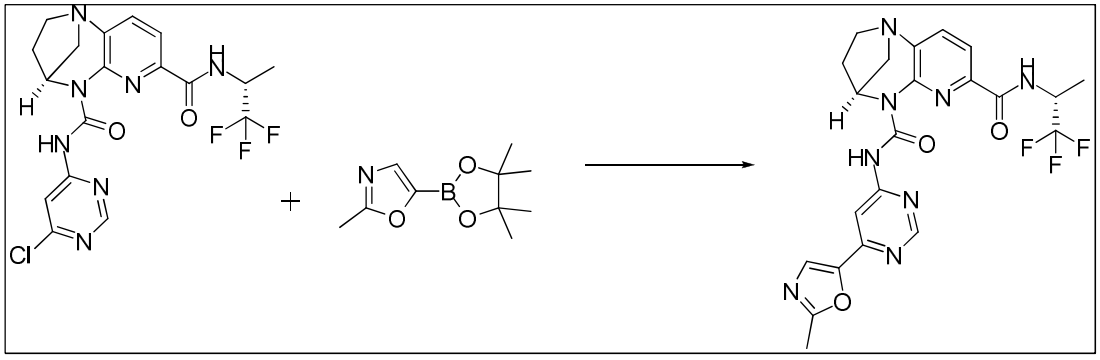


A una solución del isómero de elusión más lenta en la SFC quiral de (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(4-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 0,884 mmol) en metanol (10 ml) a TA se añadió HCl ac. (0,077 ml, 0,884 mmol) y se agitó durante 2 h. (Sistema de TLC: metanol al 10 % en DCM, Valor de Fr: 0,1). La mezcla de reacción se repartió entre una solución ac. saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice: malla 100-200, metanol al 10 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-*N*7-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil)-*N*5-(4-((*R*)-2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (240 mg, 0,450 mmol, rendimiento de 50,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): 526,29 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,21 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13,18 (s, 1H), 8,43 (t a, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,75 (dd, *J* = 5,81, 2,30 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,87, 3,73 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,87, 6,14 Hz, 1H), 3,83 (dd a, *J* = 9,65, 5,48 Hz, 1H), 3,74 - 3,56 (m, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 3H), 3,22 - 3,02 (m, 3H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 3H), 1,98 - 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 318

Síntesis de (4*S*)-*N*5-(6-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-4-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

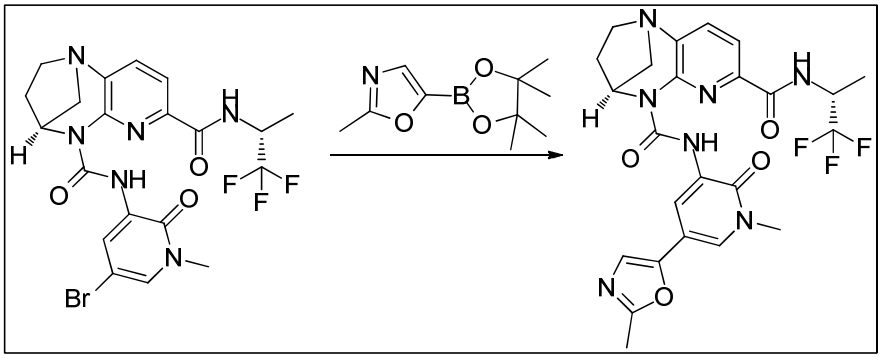


A una solución de (4*S*)-*N*5-(6-cloropirimidin-4-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (500 mg, 1,097 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (275mg, 1,316 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), agua (2,500 ml) en una atmósfera de nitrógeno a TA se añadió fosfato tripotásico (699 mg, 3,29 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min purgando con nitrógeno, después se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (90 mg, 0,110 mmol) y se calentó a 80 ºC durante 2 h. (Sistema de TLC: Metanol al 5 % en DCM, Fr : 0,3). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (50 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Kinetex phenyl hexyl (150 x 30 mm) 5u; fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.), fase móvil B: acetonitrilo**;** Método: 0/10, 1/10, 8/50, 11,5/50; Flujo: 30 ml/min; Solubilidad: MeOH+Acetonitrilo+THF+DMSO) para proporcionar (4*S*)-*N*5-(6-(2-metiloxazol-5-il)pirimidin-4-il)-*N*7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (55 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 9,97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 503,22 $[M+H]^+$, *Tr* =2,14 min.

RMN ^{1}H (400MHz, TFA-d): δ 9,21 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,56 - 8,37 (m, 1H), 8,20 (d a, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,06 (s a, 1H), 5,19 - 5,03 (m, 1H), 4,61 - 4,00 (m, 4H), 3,33 - 2,86 (m, 4H), 2,86 - 2,62 (m, 1H), 1,65 (d a, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 319

Síntesis de (4*S*)-N5-(1-metil-5-(2-metiloxazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

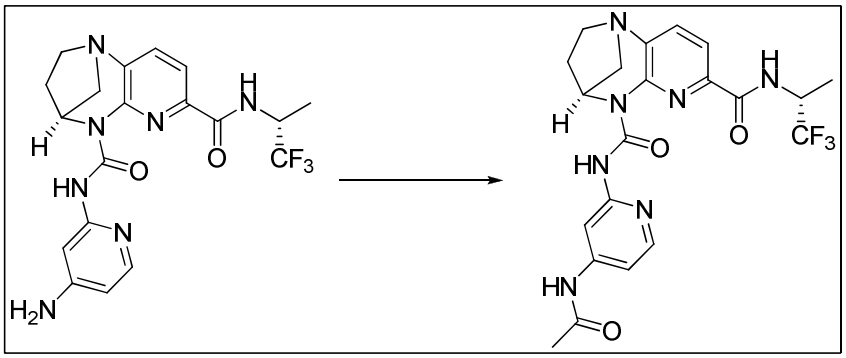


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (800 mg, 1,511 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (474 mg, 2,267 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) y agua (6 ml) se añadió K_3PO_4 (962 mg, 4,53 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó durante 15 min con nitrógeno. Después, se añadió $PdCl_2$(dppf) (111 mg, 0,151 mmol) a la mezcla de reacción y se desgasificó de nuevo durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 ºC durante 18 h. (Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM, F_r: 0,6). Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice: malla 100-200, Eluyente: MeOH al 4 % en DCM), el sólido obtenido se lavó con mezcla de éter dietílico (10 ml) y n- pentano (20 ml), se filtró y se secó bien, para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(1-metil-5-(2-metiloxazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (204 mg, 0,372 mmol, rendimiento del 24,64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 532,27 $[M+H]^+$, T_r = 2,22 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,30 (s, 1H), 9,65 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,70 (dd, *J* = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 5,13 (dc, *J* = 15,4, 7,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 3,17 – 3,07 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,33 (ddt, *J* = 14,4, 9,9, 5,1 Hz, 1H), 2,05 (dt, *J* = 14,6, 7,7 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 320

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-acetamidopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

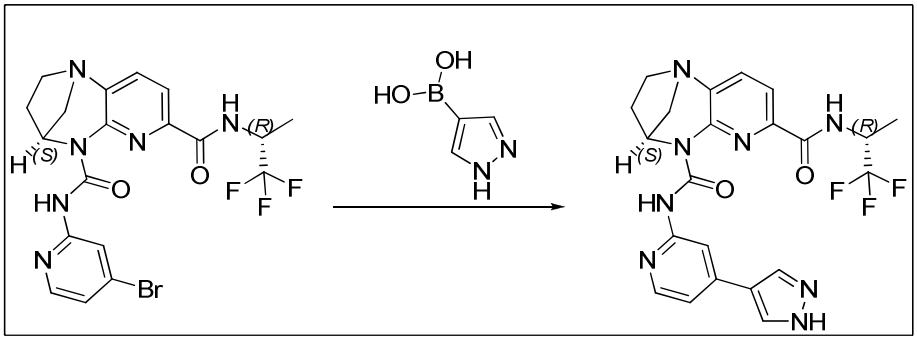


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-aminopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (600 mg, 1,378 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió Ac_2O (0,780 ml, 8,27 mmol) y Et_3N (1,152 ml, 8,27 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 65 h. (TLC: acetato de etilo puro, Valor de Fr: 0,2, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 60 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-acetamidopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (160 mg, 0,331 mmol, rendimiento del 24,04 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: (*m/z*): 478,2 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,87 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,28 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,60 Hz, 1H), 8,04 -7,82 (m, 2H), 7,75- 7,61 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,05 (d, J = 7,23 Hz, 1H), 3,86-3,67 (m, 1H), 3,30 -2,93 (m, 4H), 2,32 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (d, J = 7,45 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,14 Hz, 3H).

Ejemplo 321

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

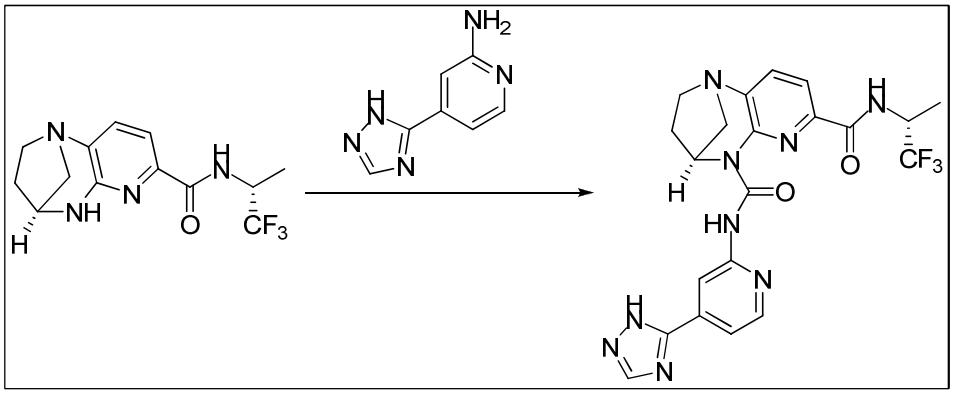


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,3 g, 0,601 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) a TA, en un tubo cerrado herméticamente, se añadió ácido (1H-pirazol-4-il) borónico (0,134 g, 1,202 mmol) y fosfato tripotásico (0,255 g, 1,202 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 4 min. Después, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,055 g, 0,060 mmol), seguido de X-phos (0,029 g, 0,060 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM: F_r-0,2; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (usando alúmina neutra y se eluyó en acetato de etilo al 50 % en hexano) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,1 g, 0,204 mmol, rendimiento del 33,9 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 487,20 $[M+H]^+$, T_r = 1,90 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,30 (s, 1H), 10,49 (s a, 1H), 8,33 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,10 - 7,92 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,65 (dd, *J* = 3,1, 5,9 Hz, 1H), 5,21 - 4,99 (m, 1H), 3,41 - 3,11 (m, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 2,09 (td, *J* = 7,1, 14,3 Hz, 1H), 1,69 - 1,69 (m, 3H).

Ejemplo 322

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoro propan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

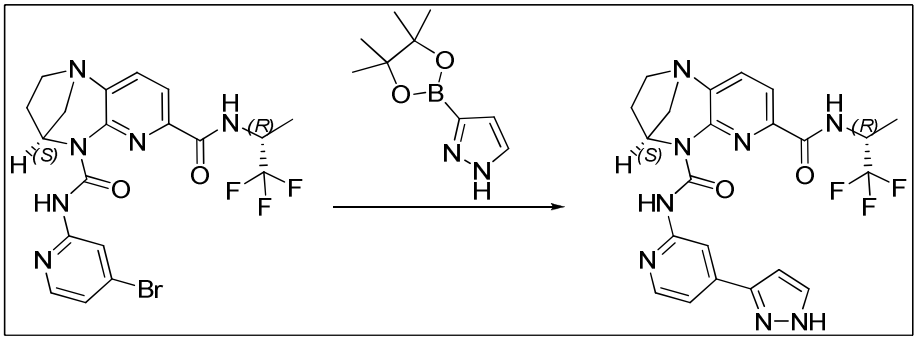


A una solución agitada de (4*S*)-N-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-7-carboxamida (700 mg, 2,331 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron TEA (1,625 ml, 11,66 mmol), seguido de trifosgeno (692 mg, 2,331 mmol) a TA y se agitó durante 45 min. Después, se añadió 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-amina (451 mg, 2,80 mmol) a la mezcla de reacción a 28 ºC y se agitó a 80 ºC durante 16 h. (Sistema de TLC: MeOH al 5 %\DCM. Valore de F_r: 0,3, UV) y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC prep. (Condiciones: FM A: bicarbonato de amonio 10 Mm (ac.); FM B: Acetonitrilo, Columna: kromasil C18 (250 x 21,2 mm), 10u, Flujo: 20ml/min, Método: % de B/tiempo: 0/35, 15/35, 15,1/100, 20/100, 20,1/35, 24/35; Solubilidad: MEOH+ACN+ THF) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida (47 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 4,12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 488,24 $[M+H]^+$, T_r = 1,92 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 14,51 (s, 1H), 13,12 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,82 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 5,50 (dd, *J* = 6,03, 2,74 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 16,11, 7,34 Hz, 1H), 3,22 - 3,04 (m, 3H), 3,03 – 2,95 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 323

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida

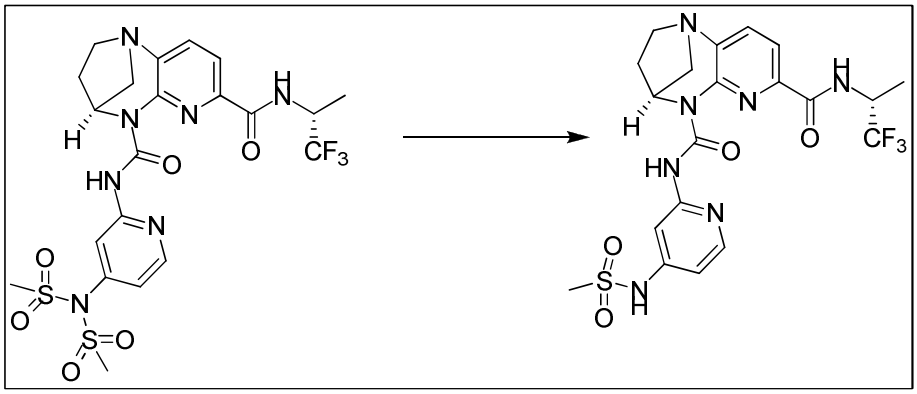


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,34 g, 0,681 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) a TA, en un tubo cerrado herméticamente, se añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,264 g, 1,362 mmol) y fosfato tripotásico (0,361 g, 1,702 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 4 min. Después, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,062 g, 0,068 mmol), seguido de X-phos (0,032 g, 0,068 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 16 h. (Eluyente de TLC: EtOAc al 100 %: F_r-0,3; UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (usando alúmina neutra y eluida en acetato de etilo al 75 % en hexano) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (0,09 g, 0,182 mmol, rendimiento del 26,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 487,20 $[M+H]^+$, T_r = 2,07 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,31 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,09 - 7,93 (m, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 3,2, 6,0 Hz, 1H), 5,13 - 5,02 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,05 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 2,34 (td, *J* = 4,9, 9,9 Hz, 1H), 2,09 (td, *J* = 7,1, 14,1 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 324

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(metilsulfonamido)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2*H*)-dicarboxamida

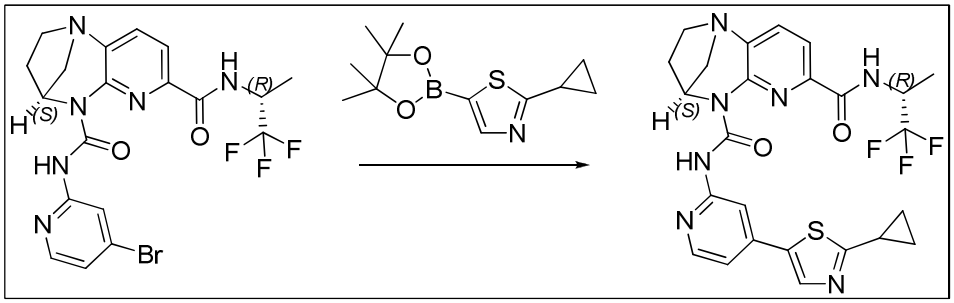


A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (200 mg, 0,338 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió una solución 2 N de NaOH (5 ml, 10,00 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. (TLC: acetato de etilo puro, valor de F_r: 0,3, UV activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice: malla 100-200, Eluyente: acetato de etilo al 80 % en n-hexano) para proporcionar el producto deseado, (4*S*)-N5-(4-(metilsulfonamido)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (50 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 27,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 514,16 $[M+H]^+$, *Tr* = 1,9 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,37 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 8,07 -7,76 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,02 -6,77 (m, 2H), 5,63 (dd, *J* = 5,81, 2,96 Hz, 1H), 5,15 - 4,94 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 3H), 3,07 - 3,06 (d, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,39 -2,25 (m, 1H), 2,12 -1,94 (m, 1H), 1,58- 1,46 (m, 3H).

Ejemplo 325

Síntesis de (4*S*)-N5-(4-(2-ciclopropiltiazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida



A una solución agitada de (4*S*)-N5-(4-bromopiridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (150 mg, 0,300 mmol) y 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (113 mg, 0,451 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se añadió carbonato potásico (125 mg, 0,901 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (14,32 mg, 0,030 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó purgando con argón durante 45 min. Después, se añadió $Pd(OAc)_2$ (33,7 mg, 0,150 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 1 h en MO - 150 mW. (eluyente de TLC: MeOH al 5 % en DCM, F_r-0,3, UV activo). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua (80 ml) a la reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó cromatografía (gel de sílice 100-200, eluida en MeOH al 2 % en DCM) para proporcionar (4*S*)-N5-(4-(2-ciclopropiltiazol-5-il)piridin-2-il)-N7-((*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3,4-dihidro-1,4-metanopirido[2,3-b][1,4]diazepin-5,7(2H)-dicarboxamida (8 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 4,81 %), compuesto en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (*m/z*): 544,1, 10 $[M+H]^+$, T_r = 2,68 min.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13,33 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,93 - 8,04 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 5,37, 1,43 Hz, 1H), 5,66 (dd a, *J* = 5,70, 3,07 Hz, 1H), 4,99 - 5,16 (m, 1H), 3,19 - 3,32 (m, 2H), 3,09 - 3,17 (m, 1H), 2,99 - 3,08 (m, 1H), 2,26 - 2,44 (m, 2H), 2,08 (dt, *J* = 14,31, 7,43 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H), 1,08 - 1,29 (m, 4H)

Ejemplo 326. Producción de SIRT1 de longitud completa

Se expresaron proteínas SIRT1 humanas (hSIRT1) de longitud completa con un marcador His_6 C terminal y se purificaron como se describe en Hubbard. et al. (2013) Science 339, 1216. Cada pasta celular se resuspendió en tampón A (Tris-HCl 50 mM pH

7,5, NaCl 250 mM, imidazol 25 mM y TCEP 0,1 mM) con 1000 U de benzonasa nucleasa (Sigma Aldrich) complementada con comprimidos de cóctel inhibidor de proteasa sin EDTA cOmplete, (Roche) en hielo. Las células se rompieron por ultrasonidos por pulsos con 50 % encendido y 50 % apagado durante 12 minutos en total a 40 W. Se retiraron los residuos insolubles por centrifugación. El sobrenadante clarificado se cargó directamente en una columna en bruto HisTrap FF de 1 ml (GE Lifesciences). Después de lavar con tampón A, se eluyó SIRT1 con tampón B (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 250 mM, imidazol 500 mM y TCEP 0,1 mM). La proteína se purificó adicionalmente por cromatografía de exclusión por tamaño en tampón C (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, TCEP 0,1 mM) usando una columna Hi-load Superdex 200 16/60 (GE Lifesciences). Las concentraciones de enzima se determinaron por ensayo de Bradford usando BSA como un patrón. La pureza final de las proteínas se evaluó por densitometría en gel. Las proteínas se confirmaron por CL/EM. Todas las proteínas fueron más de 90 % puras.

Ejemplo 327. Reacciones de desacetilación de SIRT1

Se realizaron reacciones de desacetilación de SIRT1 en tampón de reacción (HEPES-NaOH 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, DTT 1 mM y DMSO 1 %) a 25°C supervisando la producción de nicotinamida usando el ensayo acoplado de PNC1/GDH (Smith, B. C. et al. (2009) Anal Biochem 394, 101) o producción de O-acetil ADP ribosa (OAcADPr) por espectrometría de masas (Hubbard. et al. (2013) Science 339, 1216). Las concentraciones finales de los componentes del sistema de acoplamiento PNC1/GDH usados fueron 20 unidades/ml de GDH bovino (Sigma-Aldrich), 1 μM de PNC1 de levadura, 3,4 mM de α-cetoglutarato, y 220 μM de NADH o NADPH. Se usó un coeficiente de extinción de 6,22 $mM^{-1}cm^{-1}$ y una longitud del recorrido de 0,81 cm para convertir la absorbancia a 340 nm en concentración de producto para las reacciones de 150 μL usadas. Se realizaron ensayos que supervisaban la producción de OAcADPr en tampón de reacción con BSA 0,05 % y se tomaron puntos temporales interrumpiendo la reacción de desacetilación con una solución de terminación que proporcionó una concentración final de 1 % de ácido fórmico y 5 mM de nicotinamida. Las reacciones interrumpidas se diluyeron 5 veces con acetonitrilo:metanol 1:1 y se centrifugaron a 5000 x g durante 10 minutos para precipitar proteína antes de analizar con un sistema de espectrometría de masas de alto rendimiento Agilent RapidFire 200 (Agilent, Wakefield, MA) acoplado a un

espectrómetro de masas ABSciex API 4000 equipado con una fuente de ionización de electropulverización. Los péptidos basados en p53 Ac-p53(W5) (Ac-RHKK^{Ac}W-NH_2) y TAMRA (Ac-EE-K(biotina)-GQSTSSHSK(Ac)NleSTEG–K(5TMR)-EE-NH_2) se obtuvieron de American Century Peptide y Biopeptide, Inc, respectivamente.). Se realizaron determinaciones de K_M de sustrato variando una concentración de sustrato a una concentración de saturación, fija, del segundo sustrato. Se procesaron ensayos de activación e inhibición de SIRT1 en tampón de reacción con BSA 0,05 % a 25 °C y se analizaron usando el ensayo OAcADPr. La enzima y el compuesto se preincubaron durante 20 minutos antes de la adición de sustratos. Para la exploración de la activación de hSIRT1 de longitud completa, los compuestos se ensayaron por duplicado con una respuesta a dosis. Para poder ser sensibles a activadores moduladores de K_M, se usaron concentraciones de sustrato de aproximadamente un décimo de sus valores de K_M. La dependencia de la dosis de cinco compuestos se ensayó y los datos de factor de activación se han descrito por la Ec. 1

$$\frac{v_x}{v_o} = b + \frac{RV_{max} - b}{1 + \frac{EC_{50}}{[X]_o}} \quad \textbf{(Ec.1)}$$

donde v_x/v_0 es la relación de la velocidad de reacción en presencia (v_x) frente a ausencia (v_0) de activador (X), $RV_{máx}$ es la velocidad relativa a concentración de activador infinita. La CE_{50} es la concentración de activador requerida para producir la mitad de $RV_{máx}$ y b es el valor mínimo de v_x/v_0.

Ejemplo 328. Actividad bioquímica

Se usaron ensayos basados en espectrometría de masas para identificar moduladores de la actividad de SIRT1. El ensayo basado en TAMRA utilizó un péptido que tenía 20 restos de aminoácidos de la siguiente manera: Ac-EE-K(biotina)-GQSTSSHSK(Ac)NleSTEG–K(5TMR)-EE-NH_2 (SEQ ID NO: 1), en donde K(Ac) es un resto de lisina acetilado y Nle es una norleucina. El péptido se marcó con el fluoróforo 5TMR (excitación 540 nm/emisión 580 nm) en el extremo C terminal. La secuencia del sustrato peptídico se basó en p53 con varias modificaciones. Además el resto de metionina presente de forma natural en la secuencia se reemplazó con la norleucina porque la metionina puede ser susceptible a la oxidación durante la síntesis y la purificación. El

ensayo basado en Trp utilizó un péptido que tenía restos de aminoácidos así: Ac-R-H-K-K(Ac)-W-NH2 (SEQ ID NO: 2).

El ensayo de espectrometría de masas basado en TAMRA se realizó de la siguiente manera: se incubó sustrato peptídico 0,5 μM y βNAD^+ 120 μM con SIRT1 10 nM durante 25 minutos a 25°C en un tampón de reacción (Tris-acetato 50 mM pH 8, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, $MgCl_2$ 1 mM, DTT 5 mM, BSA 0,05%). La proteína SIRT1 se obtuvo clonando el gen de SirT1 en un vector que contiene el promotor T7, que se transformó después y se expresó en células bacterianas BL21(DE3). Se añadió compuesto de ensayo a diversas concentraciones a esta mezcla de reacción y se supervisaron las reacciones resultantes. Después de la incubación de 25 minutos con SIRT1, se añadieron 10 μl de ácido fórmico 10 % para detener la reacción. Las reacciones resultantes se sellaron y se congelaron para posterior análisis de espectrometría de masas. La determinación de la cantidad de péptido sustrato desacetilado formado (o, como alternativa, la cantidad de O-acetil-ADP-ribosa (OAADPR) generada) por la reacción de desacetilación dependiente de NAD mediada por sirtuina permitió la medición precisa de la actividad de SIRT1 relativa en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo frente a reacciones de control que carecen del compuesto de ensayo.

El ensayo de espectrometría de masas de Trp se realizó de la siguiente manera. Se incubaron sustrato peptídico 0,5 μM y βNAD^+ 120 μM con SIRT1 10 nM durante 25 minutos a 25°C en un tampón de reacción (HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 1500 mM, DTT 1 mM, BSA 0,05 %). La proteína SIRT1 se obtuvo clonando el gen de SirT1 en un vector que contiene promotor T7, que después se expresó en células bacterianas BL21(DE3) y se purificó como se describe en más detalle posteriormente. El compuesto de ensayo se añadió a diversas concentraciones a esta mezcla de reacción y se supervisaron las reacciones resultantes. Después de la incubación de 25 minutos con SIRT1, se añadieron 10 μl de ácido fórmico 10 % para detener la reacción. Las reacciones resultantes se sellaron y se congelaron para posterior análisis de espectrometría de masas. Después se determinó la actividad de SIRT1 relativa midiendo la cantidad de O-acetil-ADP-ribosa (OAADPR) formada (o, como alternativa, la cantidad de péptido Trp desacetilado generado) por la reacción de desacetilación de sirtuina dependiente de NAD en presencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo frente a reacciones de control que carecen del compuesto de ensayo. El grado en que el agente de ensayo activó la

desacetilación por SIRT1 se expresó como $CE_{1,5}$ (es decir, la concentración del compuesto requerida para aumentar la actividad de SIRT1 en 50 % por encima del control que carece de compuesto de ensayo), y Porcentaje Máximo de Activación (es decir, la actividad máxima en relación con el control (100 %) obtenida para el compuesto de ensayo).

Se realizó un control para la inhibición de la actividad de sirtuina añadiendo 1 µl of nicotinamida 500 mM como control negativo al comienzo de la reacción (por ejemplo, permite la determinación de la inhibición máxima de sirtuina). Se realizó un control para activación de la actividad de sirtuina usando 10 nM de proteína sirtuina, con 1 µl de DMSO en lugar del compuesto, para determinar la cantidad de desacetilación del sustrato en un punto temporal dado dentro del intervalo lineal del ensayo. Este punto temporal fue el mismo que el usado para compuestos de ensayo y, dentro del intervalo lineal, el criterio de valoración representa un cambio de la velocidad.

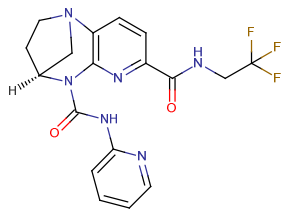
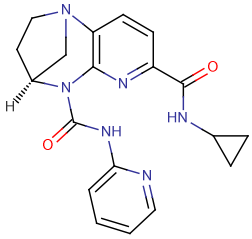
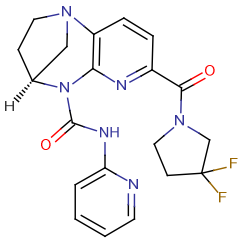
Para el ensayo anterior, la proteína SIRT1 se expresó y se purificó de la siguiente manera. El gen de SirT1 se clonó en un vector que contenía promotor T7 y se transformó en BL21(DE3). La proteína se expresó por inducción con IPTG 1 mM como una proteína de fusión con marcador de His N terminal a 18°C durante una noche y se recogió a 30.000 x g. Las células se lisaron con lisozima en tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, Tris[2-carboxietil] fosfina (TCEP) 2 mM, $ZnCl_2$ 10 µM, NaCl 200 mM) y se trató adicionalmente con ultrasonidos durante 10 minutos para lisis completa. La proteína se purificó sobre una columna de Ni-NTA (Amersham) y se agruparon fracciones que contenían proteína pura, se concentraron y se procesaron sobre una columna de calibrado (Sephadex S200 26/60 global). El pico que contiene proteína soluble se recogió y se procesó en una columna de intercambio iónico (MonoQ). La elución de gradiente (NaCl 200 mM - 500 mM) produjo proteína pura. Esta proteína se concentró y se dializó frente a tampón de diálisis (Tris-HCl 20 mM, TCEP 2 mM) durante una noche. La proteína se separó en alícuotas y se congeló a -80°C hasta su uso posterior.

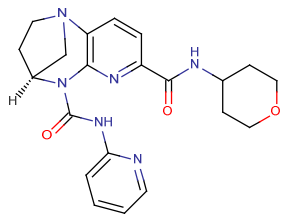
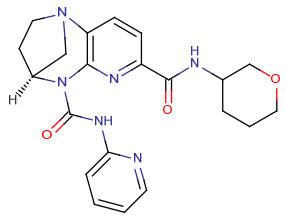
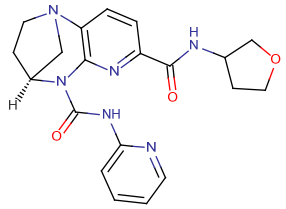
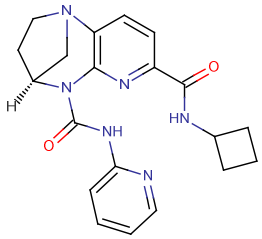
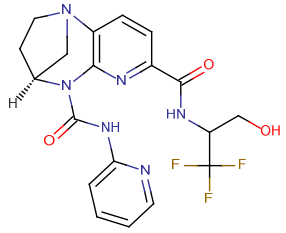
Los compuestos moduladores de sirtuina de Fórmula (I) que activaron SIRT1 se identificaron usando el ensayo descrito anteriormente y se muestran posteriormente en la Tabla 1. Los valores de $CE_{1,5}$ representan la concentración de compuestos de ensayo que dan como resultado 150 % de activación de SIRT1. Los valores de $CE_{1,5}$ para los compuestos activadores de Fórmula (I) están representados por A ($CE_{1,5}$ <1 µM), B ($CE_{1,5}$ 1–25 µM), C ($CE_{1,5}$ >25 µM). El porcentaje máximo de factor de activación está

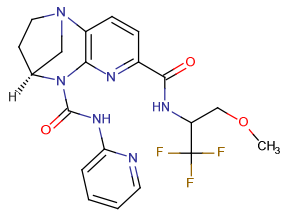
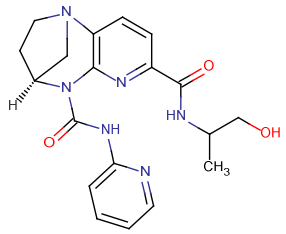
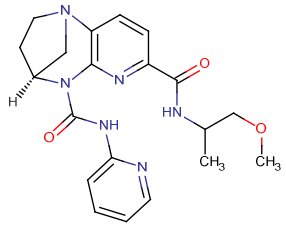
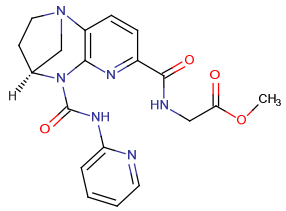
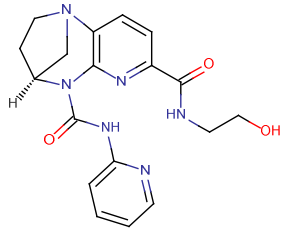
representado por A (Factor de activación ≥150 %) o B (Factor de activación <150 %). "NT" significa no ensayado; "ND" significa no determinable. La numeración del compuesto en la tabla comienza con el número de compuesto 10 y la numeración entre paréntesis (n.º) correspondiente al sistema de numeración de STAC en la Figura 4 y los Ejemplos 90-106 (es decir, el compuesto n.º 68 también es STAC 1, de modo que se muestra como 68(1) y STAC adicionales: 546(3), 444(4), 314(5), 816(7), 76(8) y 81(9)).

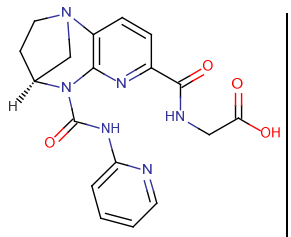
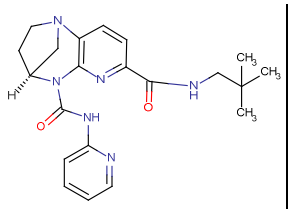
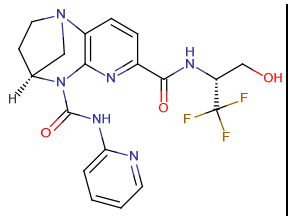
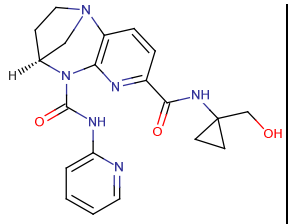
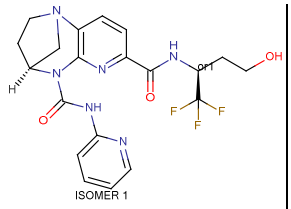
Se observa que los compuestos de la presente invención se han nombrado por dos convenciones de nomenclatura química diferentes generadas por dos programas informáticos de dibujo químico y/o nomenclatura química, es decir, generadas por compañías respectivas Chem Axon (JChem-Excel) y Cambridge Soft (ChemDraw®).

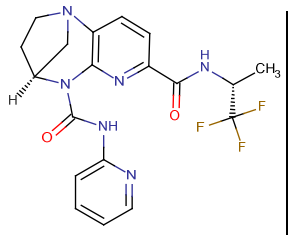
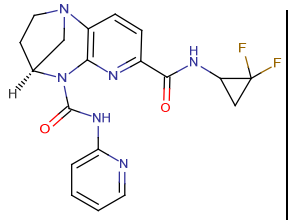
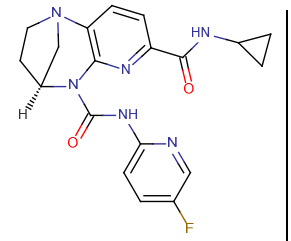
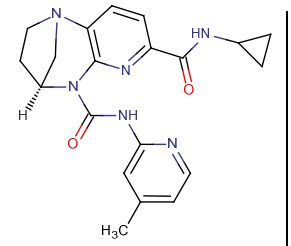
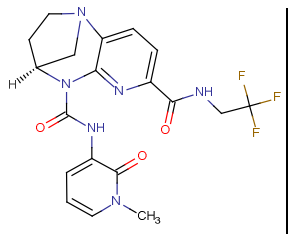
TABLA 1

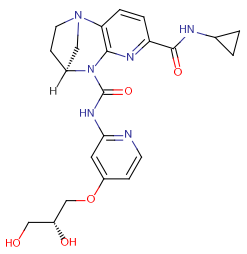
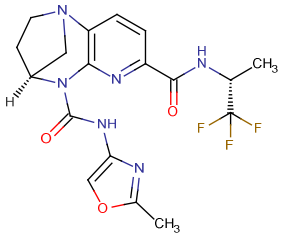
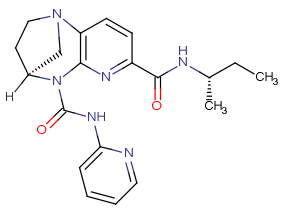
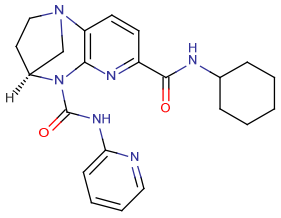
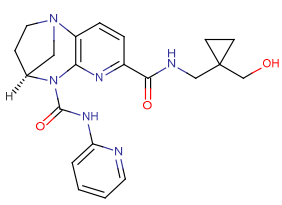
Número de ejemplo	Estructura	Nombre químico: generado por CHemAxon	actividad de TRP	RESP MÁX de TRP
1		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
2		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
3		(9S)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-8-carboxamida	B	A

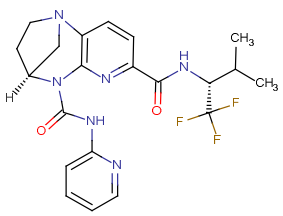
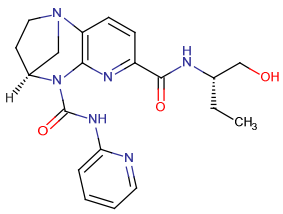
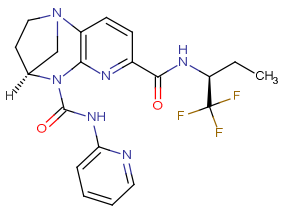
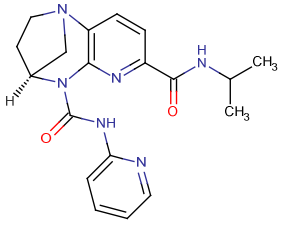
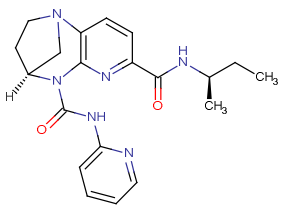
4		(9S)-5-N-(oxan-4-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
5		(9S)-5-N-(oxan-3-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
6		(9S)-5-N-(oxolan-3-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
7		(9S)-5-N-ciclobutil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
8		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

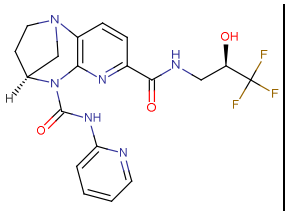
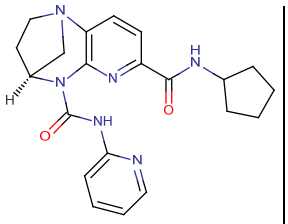
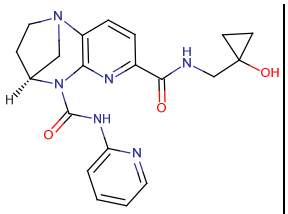
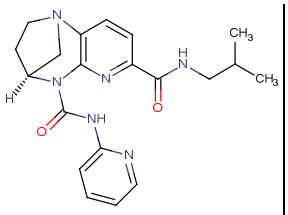
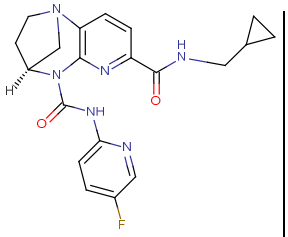
9		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
10		(9S)-5-N-(1-hidroxipropan-2-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
11		(9S)-5-N-(1-metoxipropan-2-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
12		2-{[(9S)-8-[(piridin-2-il)carbamoil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trien-5-il]formamido}acetato de metilo	B	A
13		(9S)-5-N-(2-hidroxietil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

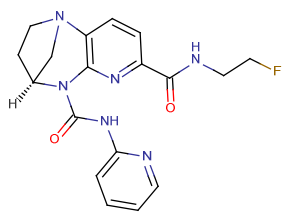
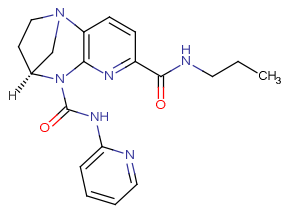
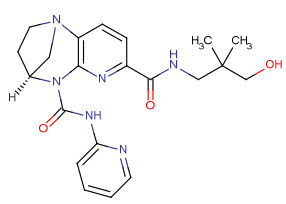
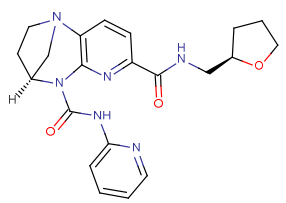
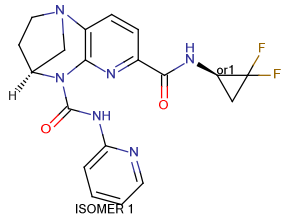
14		ácido 2-{[(9S)-8-[(piridin-2-il)carbamoil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trien-5-il]formamido}acético	C	B
15		(9S)-5-N-(2,2-dimetilpropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
16		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
17		(9S)-5-N-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
18		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

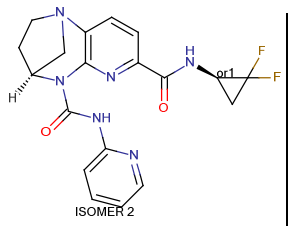
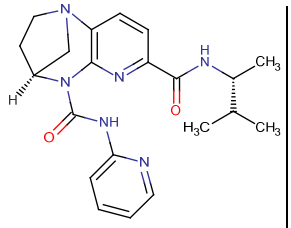
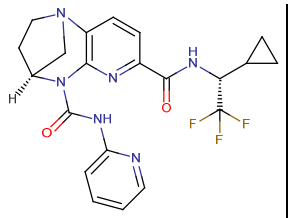
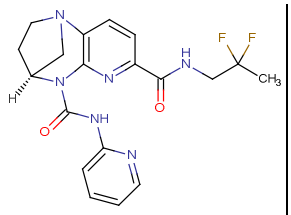
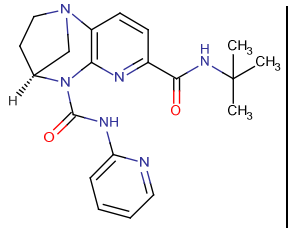
19		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
20		(9S)-5-N-(2,2-difluorociclopropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
21		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
22		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(4-metilpiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
23		(9S)-8-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

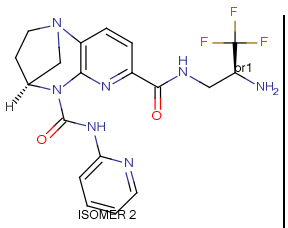
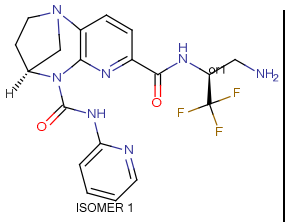
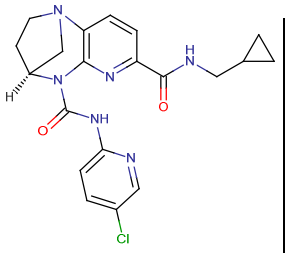
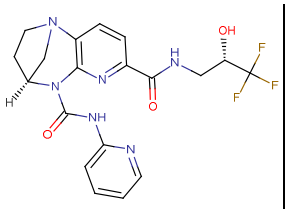
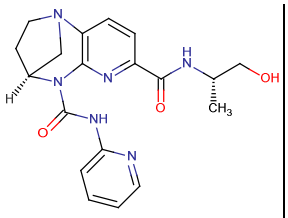
24		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
25		(9S)-8-N-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
26		(9S)-5-N-[(2S)-butan-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
27		(9S)-5-N-ciclohexil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
28		(9S)-5-N-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

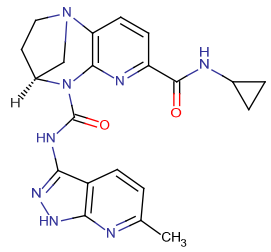
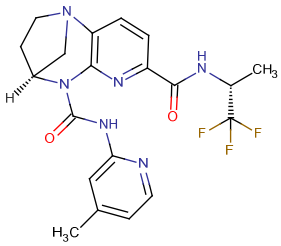
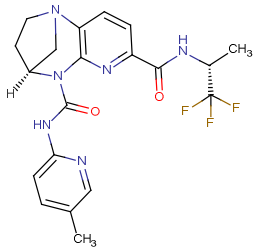
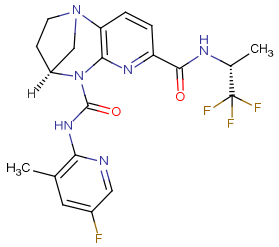
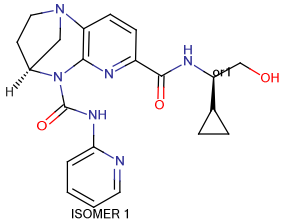
29		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
30		(9S)-5-N-[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
31		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2S)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
32		(9S)-5-N-(propan-2-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
33		(9S)-5-N-[(2R)-butan-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

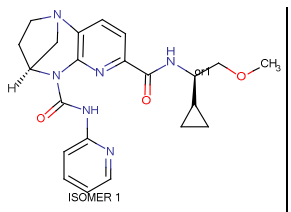
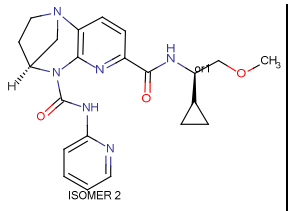
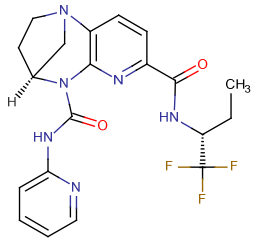
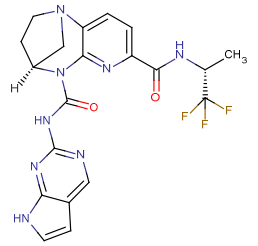
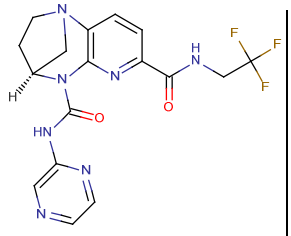
34		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
35		(9S)-5-N-ciclopentil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
36		(9S)-5-N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
37		(9S)-5-N-(2-metilpropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
38		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

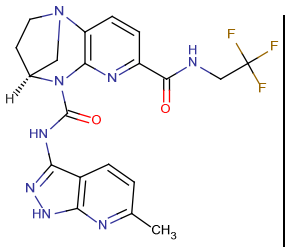
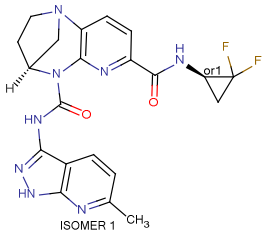
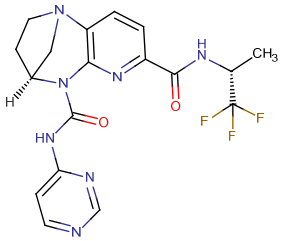
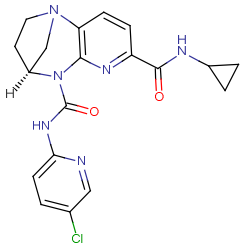
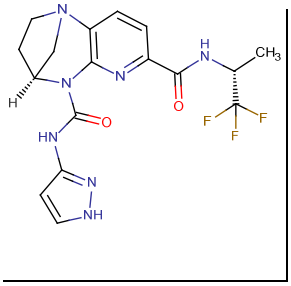
39		(9S)-5-N-(2-fluoroetil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
40		(9S)-5-N-propil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
41		(9S)-5-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
42		(9S)-5-N-[(2R)-oxolan-2-ilmetil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
43		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

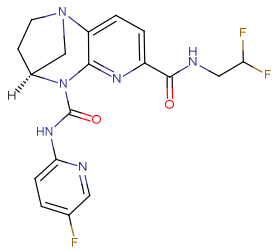
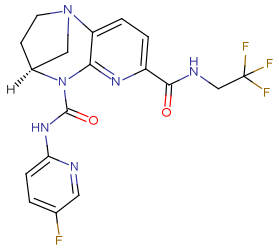
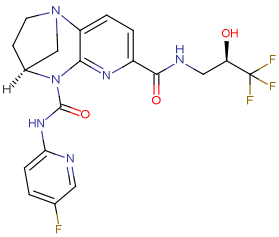
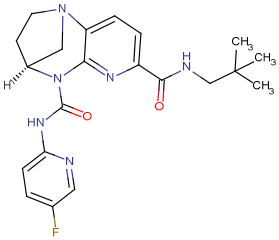
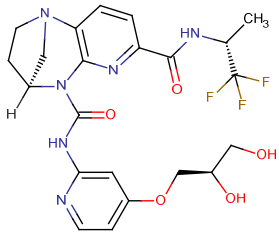
44		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
45		(9S)-5-N-[(2R)-3-metilbutan-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
46		(9S)-5-N-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
47		(9S)-5-N-(2,2-difluoropropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
48		(9S)-5-N-terc-butil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

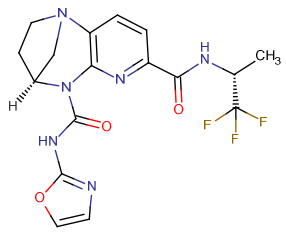
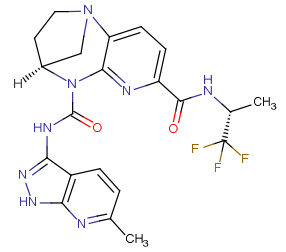
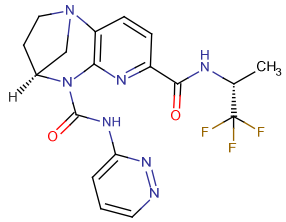
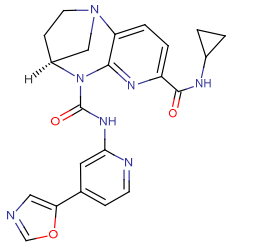
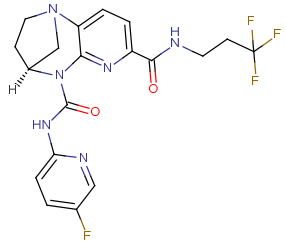
49		(9S)-5-N-[(2S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
50		(9S)-5-N-[(2S)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
51		(9S)-8-N-(5-cloropiridin-2-il)-5-N-(ciclopropilmetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
52		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
53		(9S)-5-N-[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

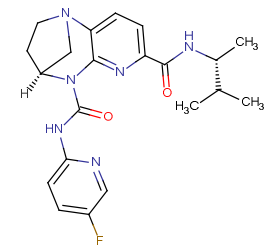
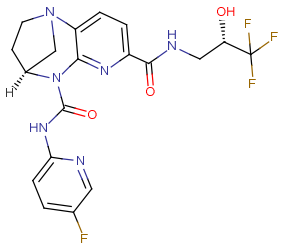
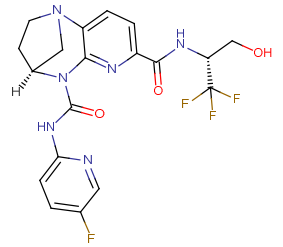
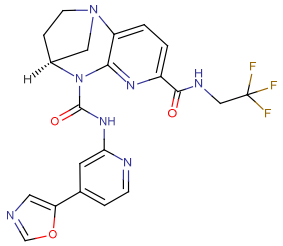
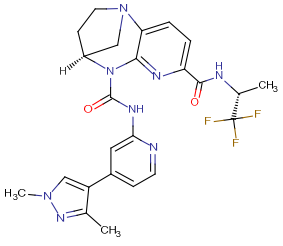
54		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
55		(9S)-8-N-(4-metilpiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
56		(9S)-8-N-(5-metilpiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
57		(9S)-8-N-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
58		(9S)-5-N-[(1R)-1-ciclopropil-2-hidroxietil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

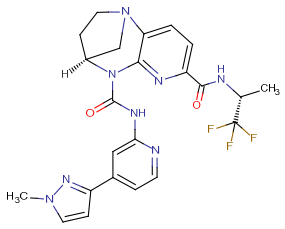
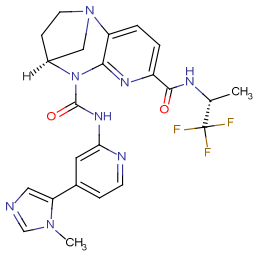
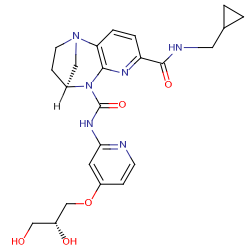
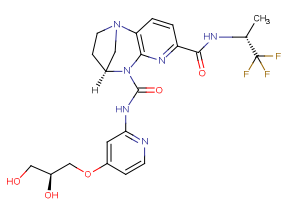
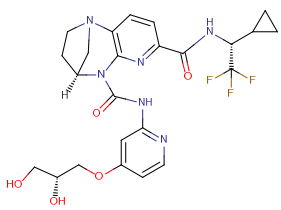
59		(9S)-5-N-[(1R)-1-ciclopropil-2-metoxietil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
60		(9S)-5-N-[(1R)-1-ciclopropil-2-metoxietil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
61		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
62		(9S)-8-N-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
63		(9S)-8-N-(pirazin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

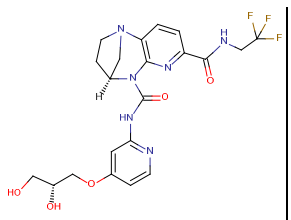
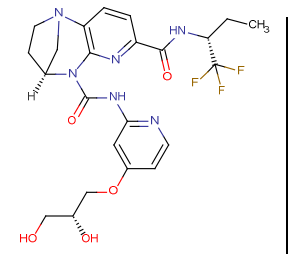
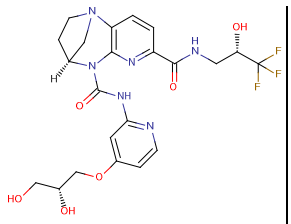
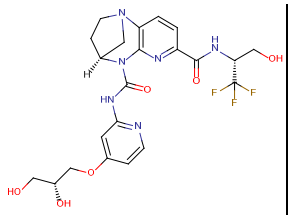
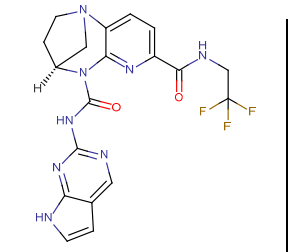
64		(9S)-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
65		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
66		(9S)-8-N-(pirimidin-4-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
67		(9S)-8-N-(5-cloropiridin-2-il)-5-N-ciclopropil-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
68		(9S)-8-N-(1H-pirazol-3-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

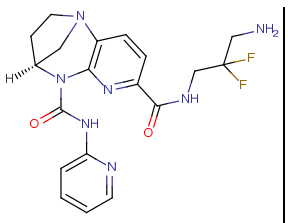
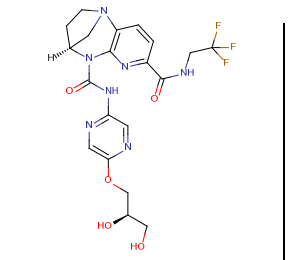
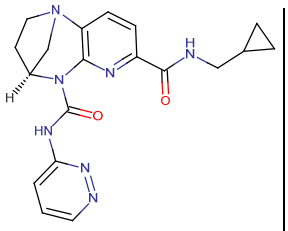
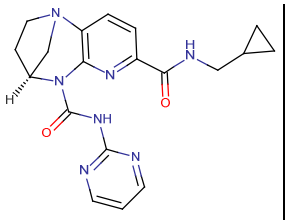
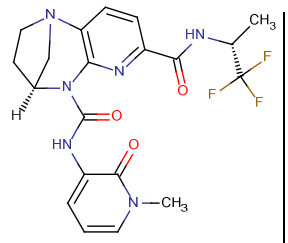
69		(9S)-5-N-(2,2-difluoroetil)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
70		(9S)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
71		(9S)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-N-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
73		(9S)-5-N-(2,2-dimetilpropil)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
74		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

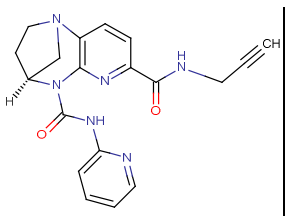
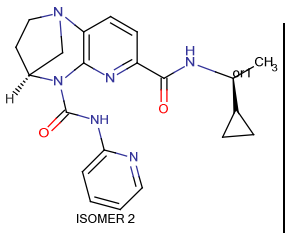
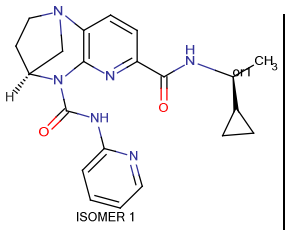
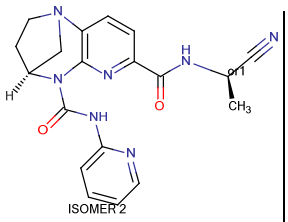
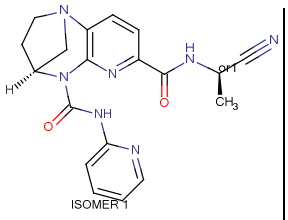
75		(9S)-8-N-(1,3-oxazol-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
76		(9S)-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
77		(9S)-8-N-(piridazin-3-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
78		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-[4-(1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
79		(9S)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

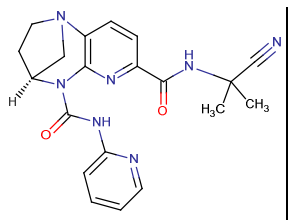
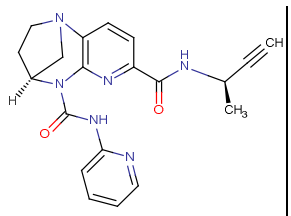
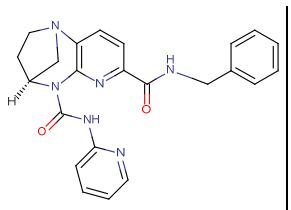
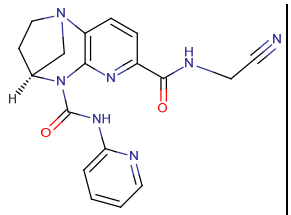
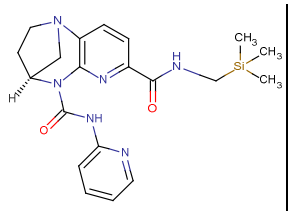
80		(9S)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-N-[(2R)-3-metilbutan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
81		(9S)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
82		(9S)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
83		(9S)-8-N-[4-(1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
84		(9S)-8-N-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

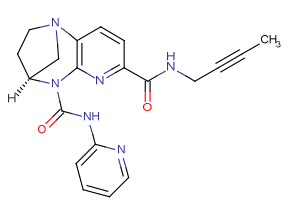
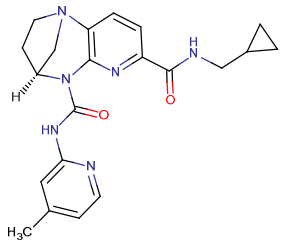
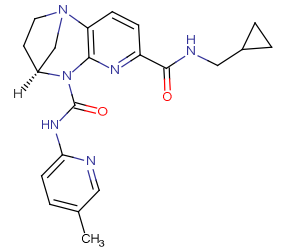
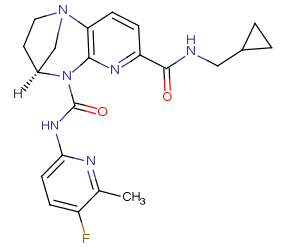
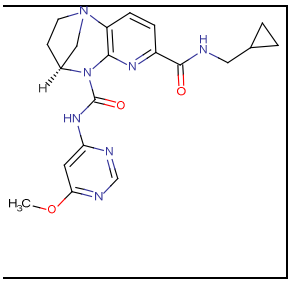
85		(9S)-8-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
86		(9S)-8-N-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
87		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
87		(9S)-8-N-{4-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
88		(9S)-5-N-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

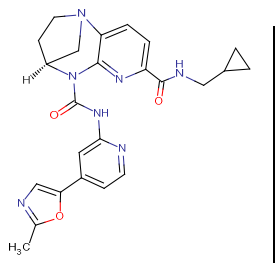
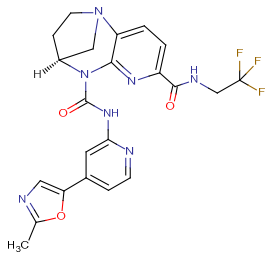
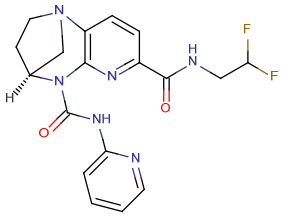
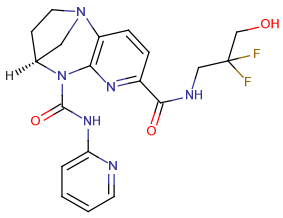
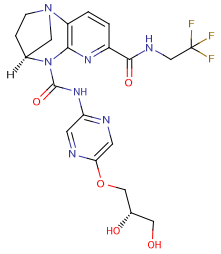
89		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
90		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
91		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
92		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
93		(9S)-8-N-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

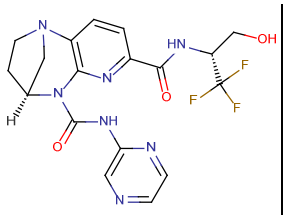
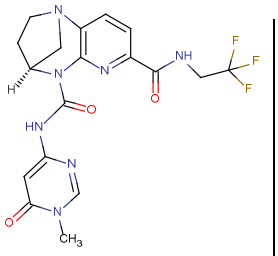
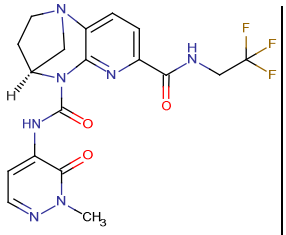
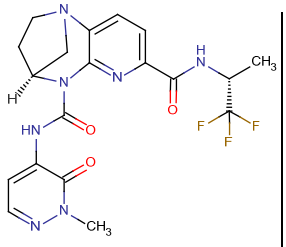
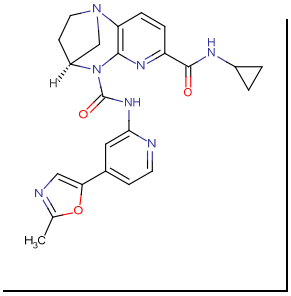
94		(9S)-5-N-(3-amino-2,2-difluoropropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
95		(9S)-8-N-{5-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]pirazin-2-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
96		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-(piridazin-3-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
97		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-(pirimidin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
98		(9S)-8-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

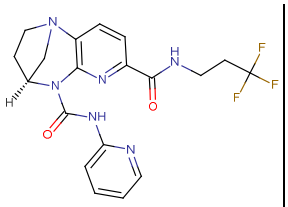
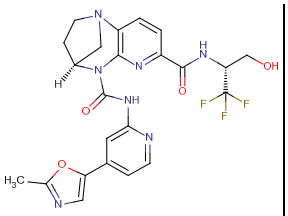
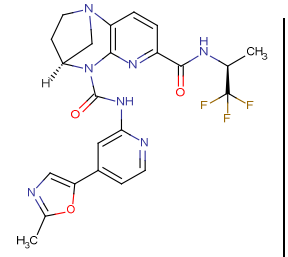
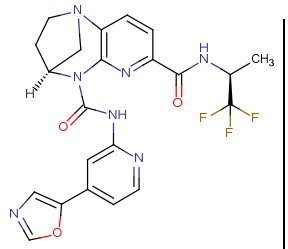
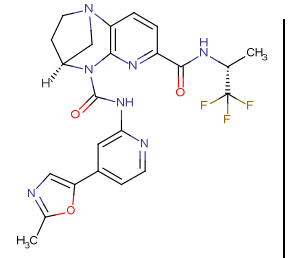
99		(9S)-5-N-(prop-2-in-1-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
100		(9S)-5-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
101		(9S)-5-N-[(1S)-1-ciclopropiletil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
102		(9S)-5-N-[(1R)-1-cianoetil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
103		(9S)-5-N-[(1R)-1-cianoetil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

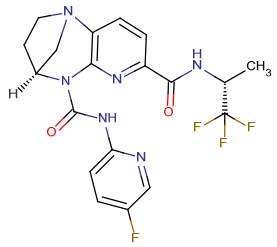
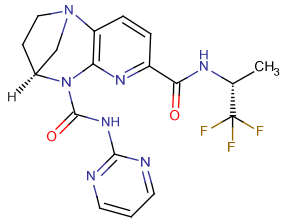
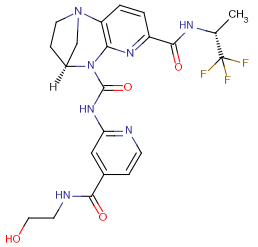
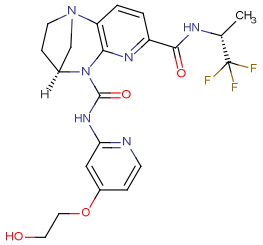
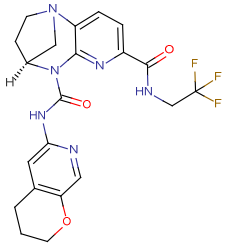
104		(9S)-5-N-(1-ciano-1-metiletil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
105		(9S)-5-N-[(2R)-but-3-in-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
106		(9S)-5-N-bencil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
107		(9S)-5-N-(cianometil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
108		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(trimetilsilil)metil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

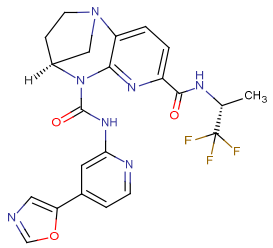
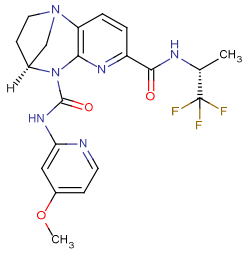
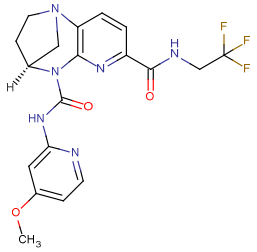
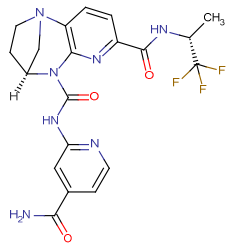
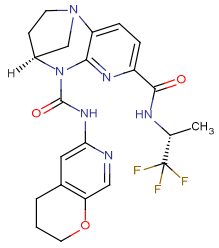
109		(9S)-5-N-(but-2-in-1-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
110		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-(4-metilpiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
111		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-(5-metilpiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
112		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
113		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

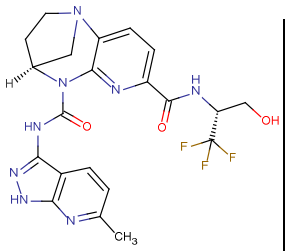
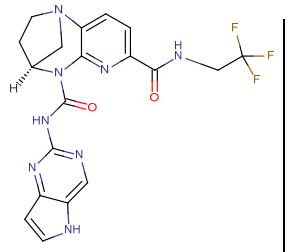
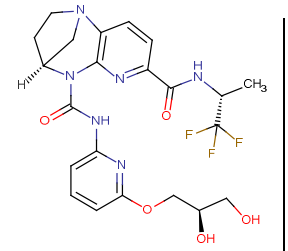
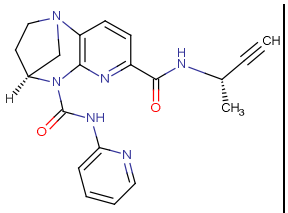
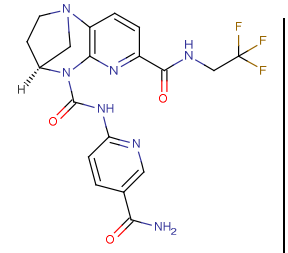
114		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
115		(9S)-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
116		(9S)-5-N-(2,2-difluoroetil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
117		(9S)-5-N-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
118		(9S)-8-N-{5-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]pirazin-2-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

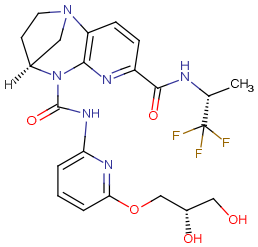
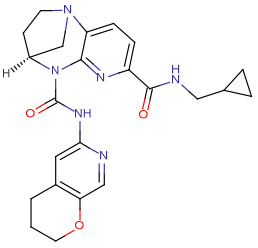
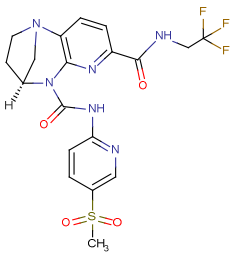
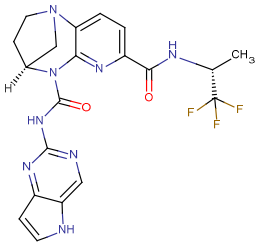
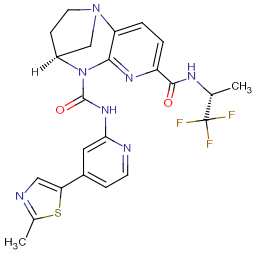
119		(9S)-8-N-(pirazin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
120		(9S)-8-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
121		(9S)-8-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
122		(9S)-8-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
123		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

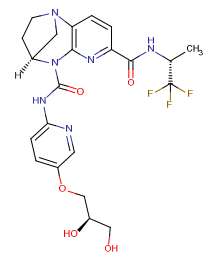
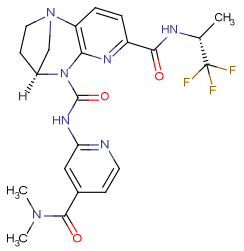
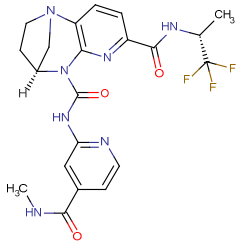
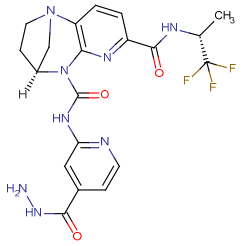
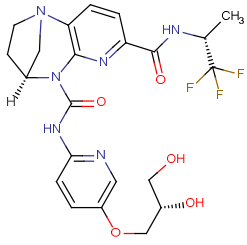
124		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
125		(9S)-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
126		(9S)-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
127		(9S)-8-N-[4-(1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
128		(9S)-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

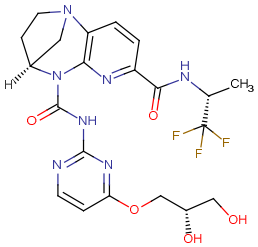
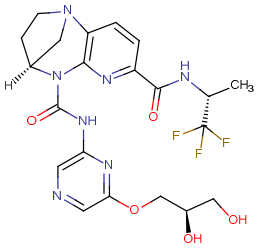
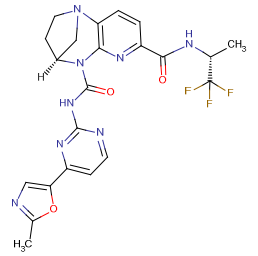
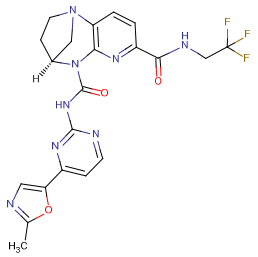
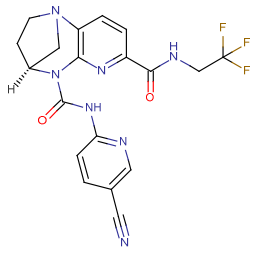
129		(9S)-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
130		(9S)-8-N-(pirimidin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
131		(9S)-8-N-{4-[(2-hidroxietil)carbamoil]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
132		(9S)-8-N-[4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
133		(9S)-8-N-{2H,3H,4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

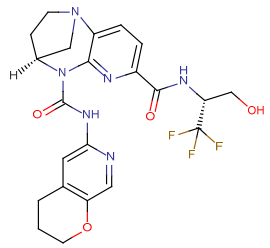
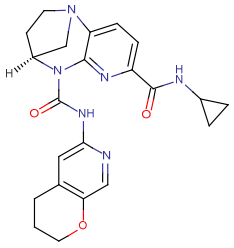
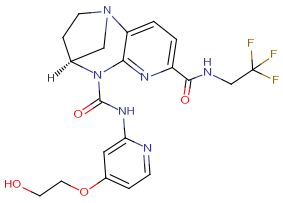
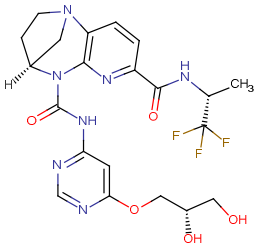
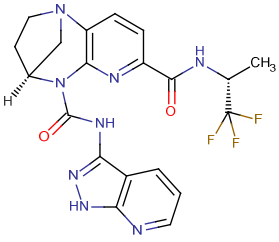
134		(9S)-8-N-[4-(1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
135		(9S)-8-N-(4-metoxipiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
136		(9S)-8-N-(4-metoxipiridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
137		(9S)-8-N-(4-carbamoilpiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
138		(9S)-8-N-{2H,3H,4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

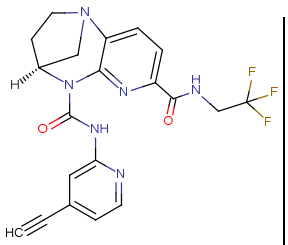
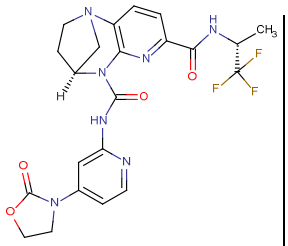
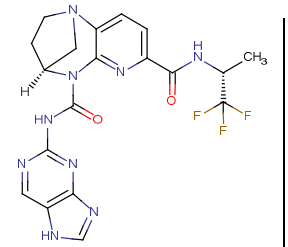
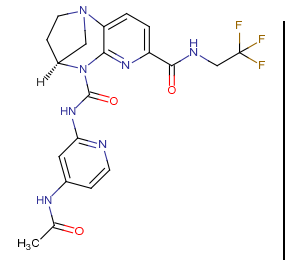
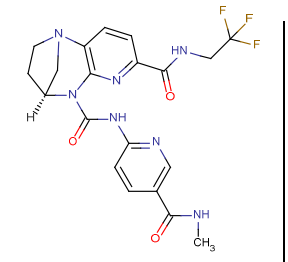
139		(9S)-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
140		(9S)-8-N-{5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
141		(9S)-8-N-{6-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
142		(9S)-5-N-[(2S)-but-3-in-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
143		(9S)-8-N-(5-carbamoilpiridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

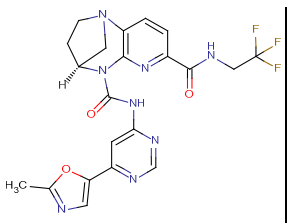
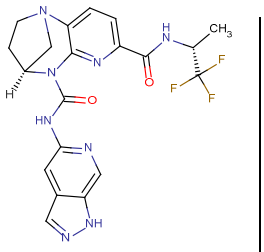
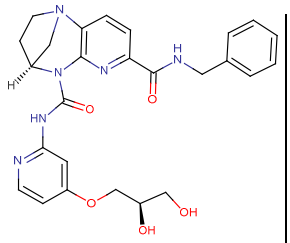
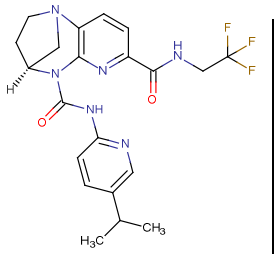
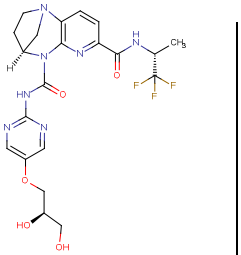
144		(9S)-8-N-{6-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
145		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-{2H,3H,4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
146		(9S)-8-N-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
147		(9S)-8-N-{5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
148		(9S)-8-N-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

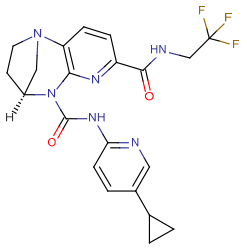
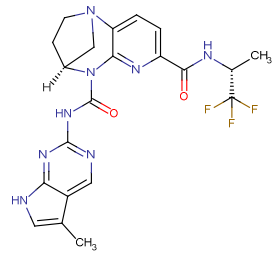
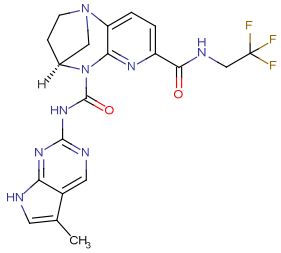
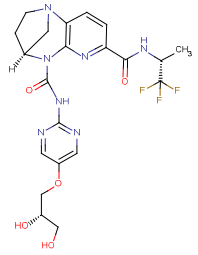
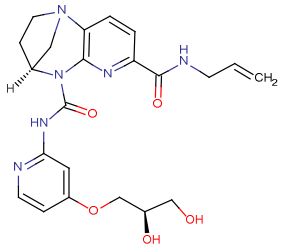
149		(9S)-8-N-{5-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
150		(9S)-8-N-[4-(dimetilcarbamoil)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
151		(9S)-8-N-[4-(metilcarbamoil)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
152		(9S)-8-N-[4-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
153		(9S)-8-N-{5-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

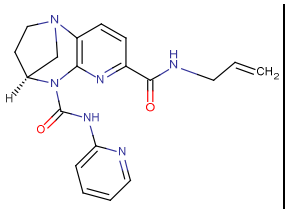
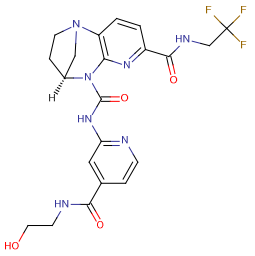
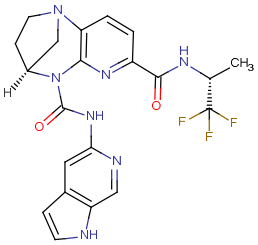
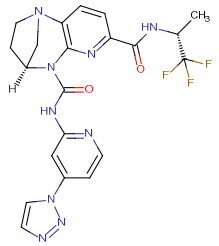
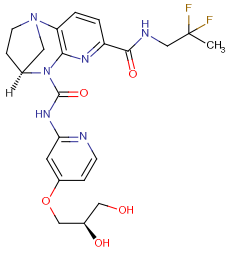
154		(9S)-8-N-{4-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]pirimidin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
155		(9S)-8-N-{6-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]pirazin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
156		(9S)-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)pirimidin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
157		(9S)-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)pirimidin-2-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
158		(9S)-8-N-(5-cianopiridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

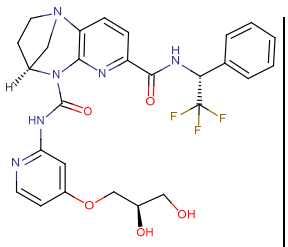
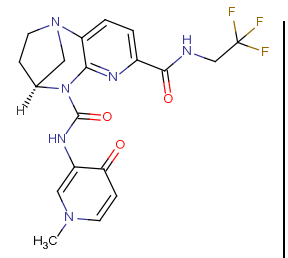
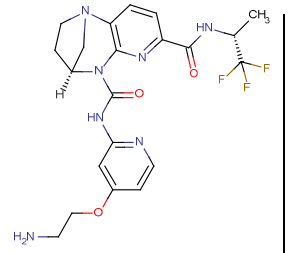
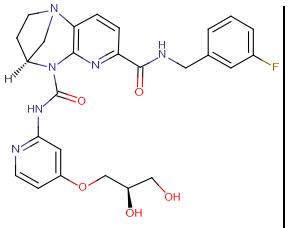
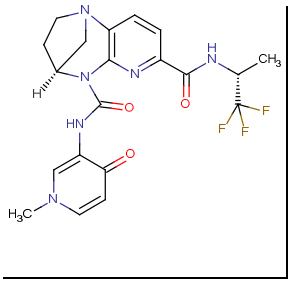
159		(9S)-8-N-{2H,3H,4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
160		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-{2H,3H,4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
161		(9S)-8-N-[4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
162		(9S)-8-N-{6-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]pirimidin-4-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
163		(9S)-8-N-{1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

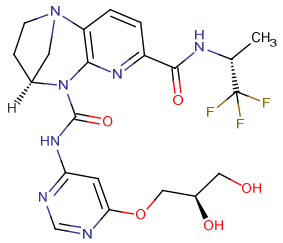
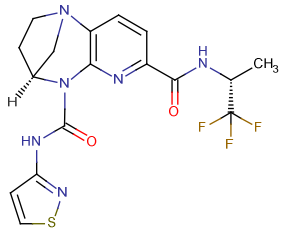
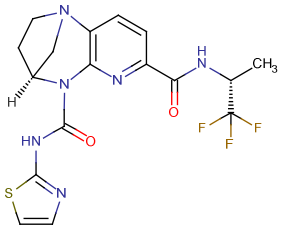
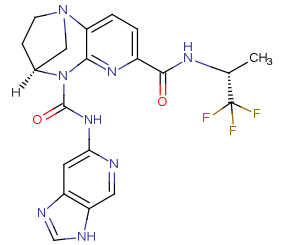
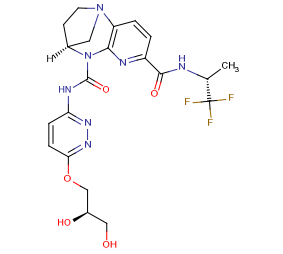
164		(9S)-8-N-(4-etinilpiridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
165		(9S)-8-N-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
166		(9S)-8-N-(7H-purin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
167		(9S)-8-N-(4-acetamidopiridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
168		(9S)-8-N-[5-(metilcarbamoil)piridin-2-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

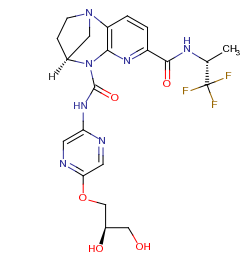
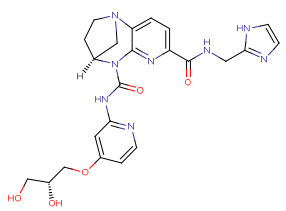
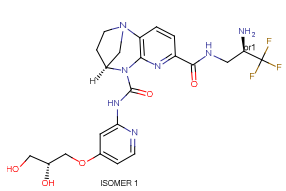
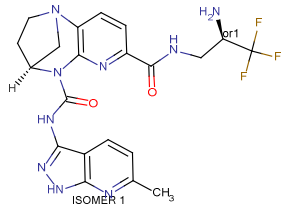
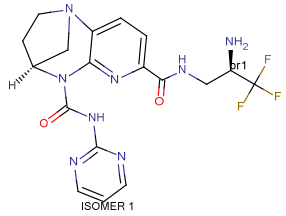
169		(9S)-8-N-[6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)pirimidin-4-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
170		(9S)-8-N-{1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
171		(9S)-5-N-bencil-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
172		(9S)-8-N-[5-(propan-2-il)piridin-2-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
173		(9S)-8-N-{5-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]pirimidin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

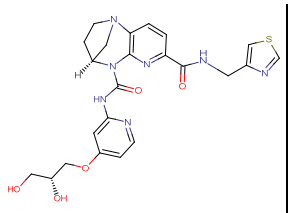
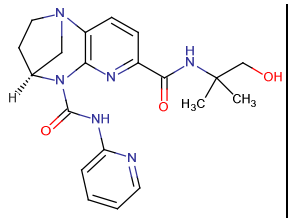
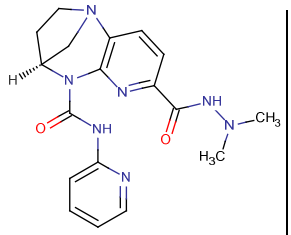
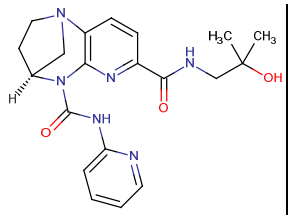
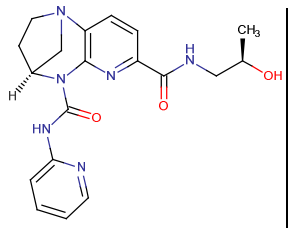
174		(9S)-8-N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
175		(9S)-8-N-{5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
176		(9S)-8-N-{5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
177		(9S)-8-N-{5-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]pirimidin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
178		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-(prop-2-en-1-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

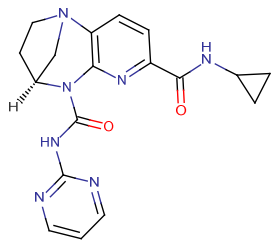
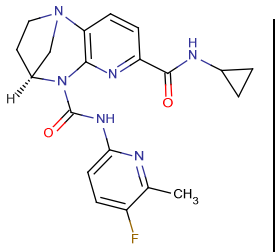
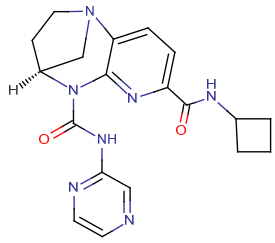
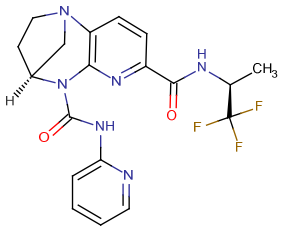
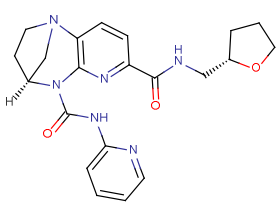
179		(9S)-5-N-(prop-2-en-1-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
180		(9S)-8-N-{4-[(2-hidroxietil)carbamoil]piridin-2-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
181		(9S)-8-N-{1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
182		(9S)-8-N-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
183		(9S)-5-N-(2,2-difluoropropil)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

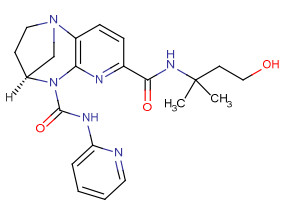
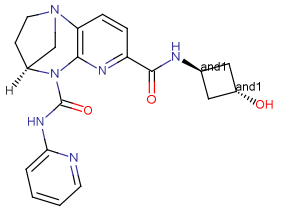
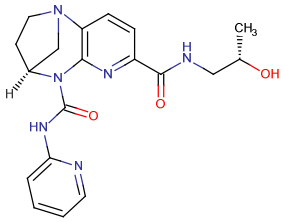
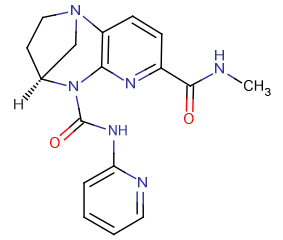
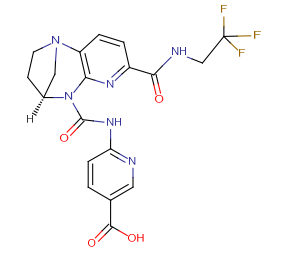
184		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
185		(9S)-8-N-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
186		(9S)-8-N-[4-(2-aminoetoxi)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
187		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
188		(9S)-8-N-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

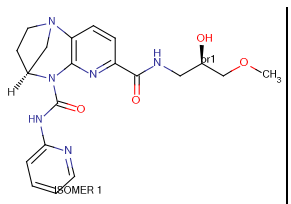
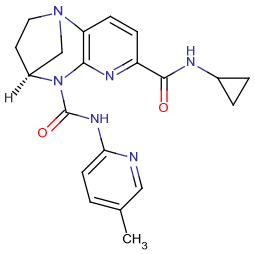
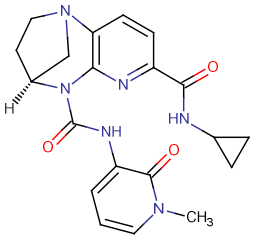
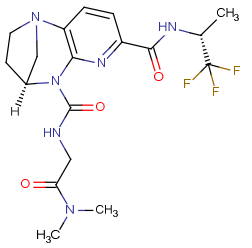
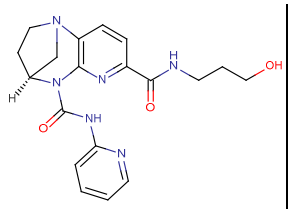
189		(9S)-8-N-{6-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]pirimidin-4-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
190		(9S)-8-N-(1,2-tiazol-3-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
191		(9S)-8-N-(1,3-tiazol-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
192		(9S)-8-N-{3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
193		(9S)-8-N-{6-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridazin-3-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

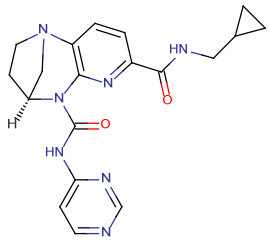
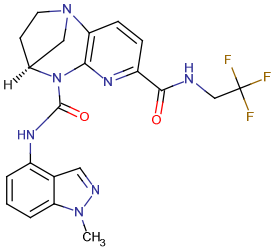
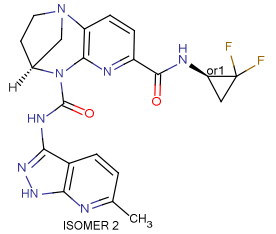
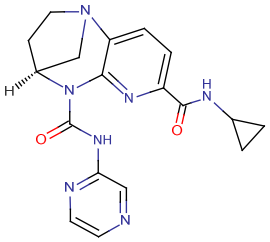
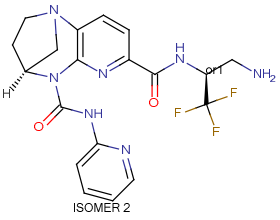
194		(9S)-8-N-{5-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]pirazin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
195		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
196		(9S)-5-N-[(2R)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
197		(9S)-5-N-[(2R)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
198		(9S)-5-N-[(2R)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]-8-N-(pirimidin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

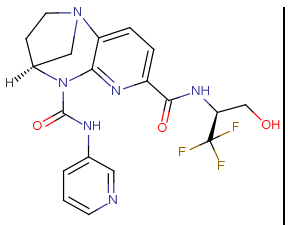
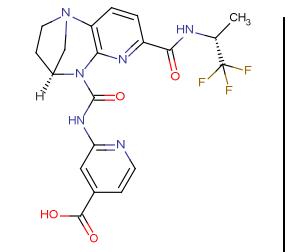
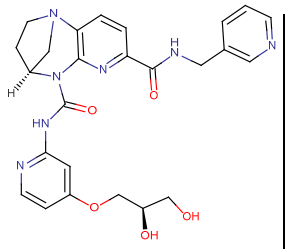
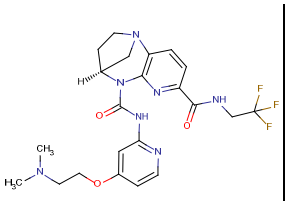
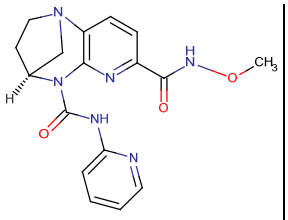
199		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
200		(9S)-5-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
201		(9S)-5-(N',N'-dimetilhidrazinacarbonil)-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-8-carboxamida	B	A
202		(9S)-5-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
203		(9S)-5-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

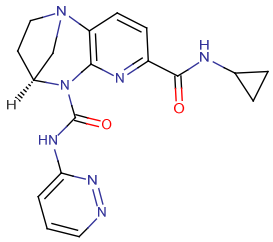
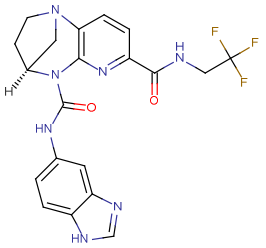
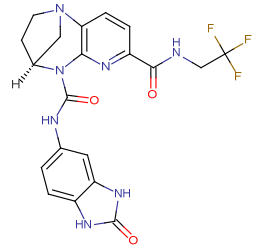
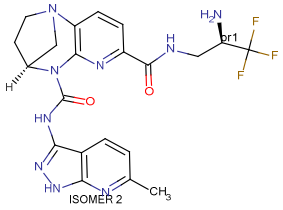
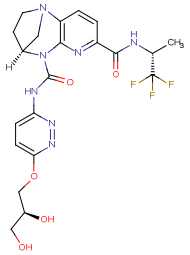
204		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(pirimidin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
205		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
206		(9S)-5-N-ciclobutil-8-N-(pirazin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
207		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
208		(9S)-5-N-[(2S)-oxolan-2-ilmetil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

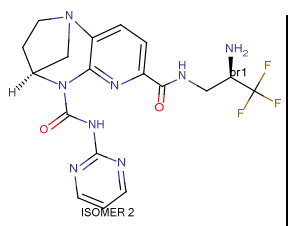
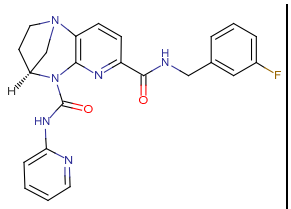
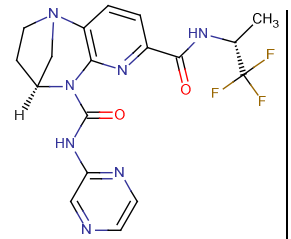
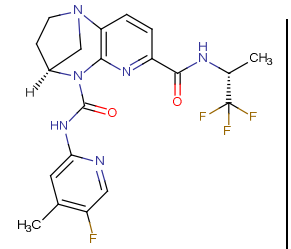
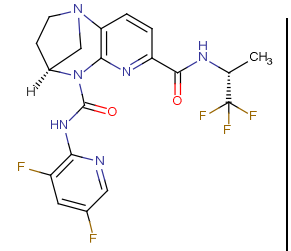
209		(9S)-5-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
210		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(1r,3r)-3-hidroxiciclobutil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
211		(9S)-5-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
212		(9S)-5-N-metil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
213		ácido 6-{[(9S)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-8-carbonil]amino}piridin-3-carboxílico	B	A

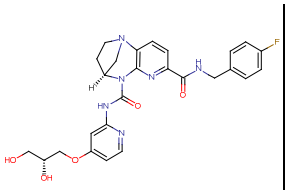
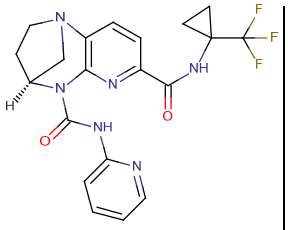
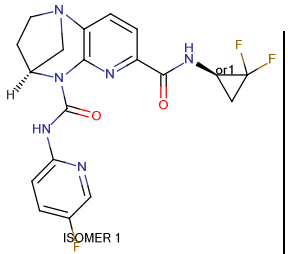
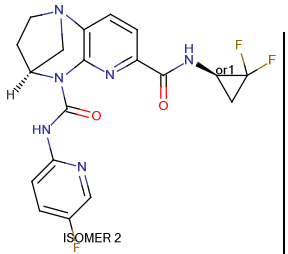
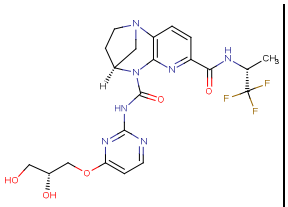
214		(9S)-5-N-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
215		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(5-metilpiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
216		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
217		(9S)-8-N-[(dimetilcarbamoil)metil]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
218		(9S)-5-N-(3-hidroxipropil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

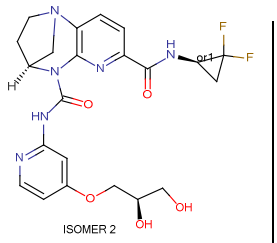
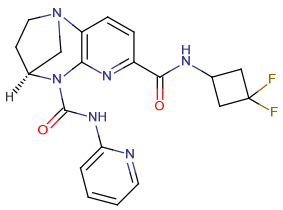
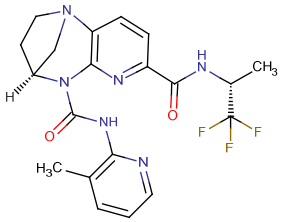
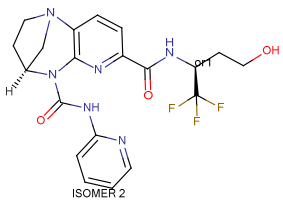
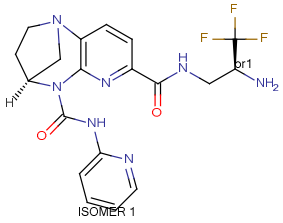
219		(9S)-5-N-(ciclopropilmetil)-8-N-(pirimidin-4-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
220		(9S)-8-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
221		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
222		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(pirazin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
223		(9S)-5-N-[(2S)-3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

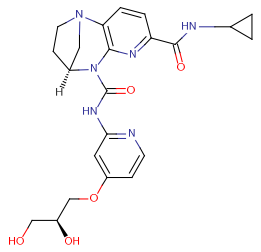
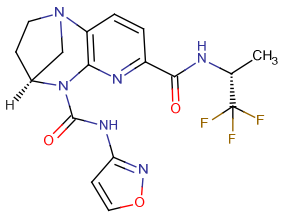
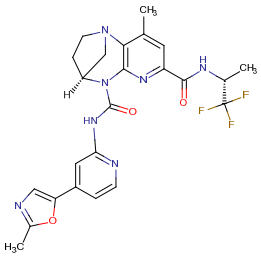
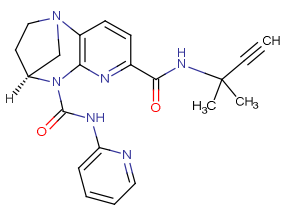
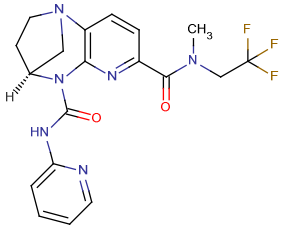
224		(9S)-8-N-(piridin-3-il)-5-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
225		ácido 2-{[(9S)-5-{[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]carbamoil}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-8-carbonil]amino}piridin-4-carboxílico	B	A
226		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-(piridin-3-ilmetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
227		(9S)-8-N-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
228		(9S)-5-N-metoxi-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

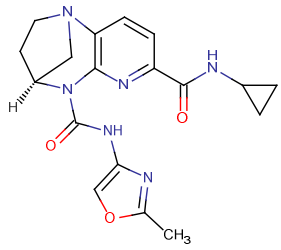
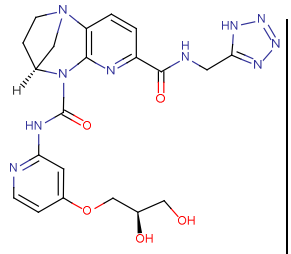
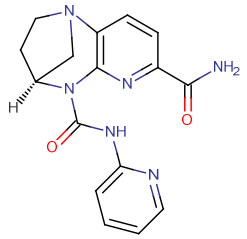
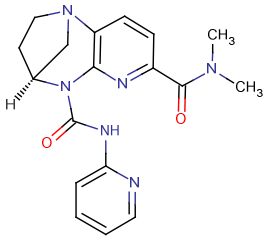
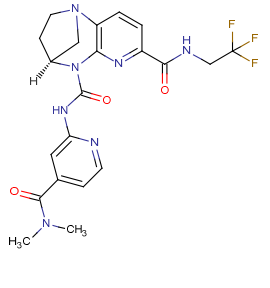
229		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(piridazin-3-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
231		(9S)-8-N-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
232		(9S)-8-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	C	B
233		(9S)-5-N-[(2R)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
234		(9S)-8-N-{6-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]piridazin-3-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

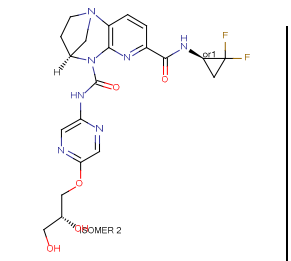
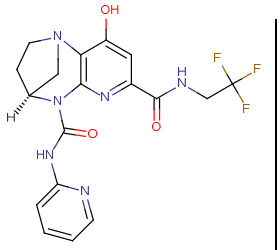
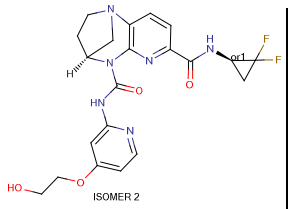
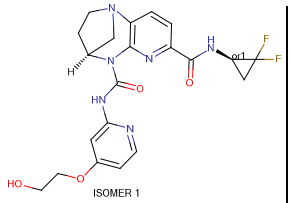
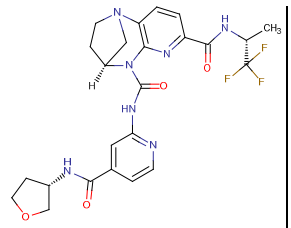
235		(9S)-5-N-[(2R)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]-8-N-(pirimidin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
236		(9S)-5-N-[(3-fluorofenil)metil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
237		(9S)-8-N-(pirazin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
238		(9S)-8-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
239		(9S)-8-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

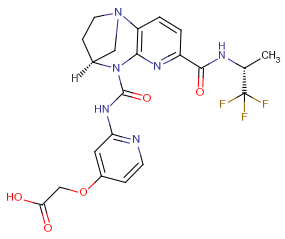
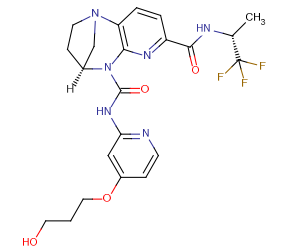
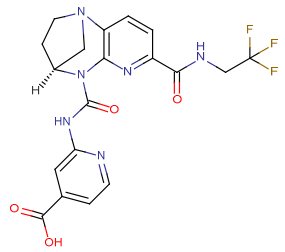
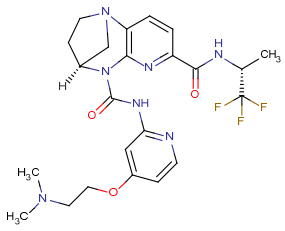
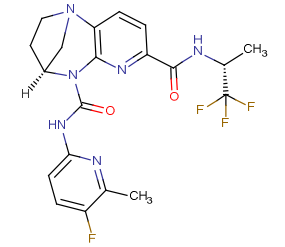
240		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
241		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
242		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
243		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
244		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]pirimidin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

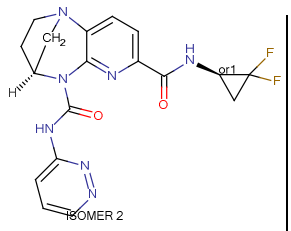
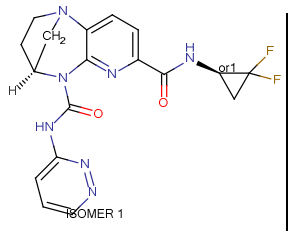
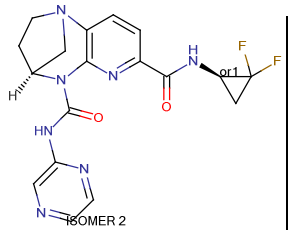
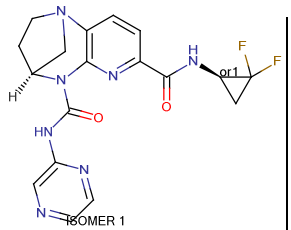
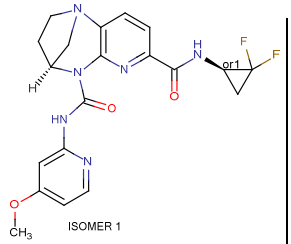
245		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
246		(9S)-5-N-(3,3-difluorociclobutil)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
247		(9S)-8-N-(3-metilpiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
248		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-4-hidroxibutan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
249		(9S)-5-N-[(2S)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

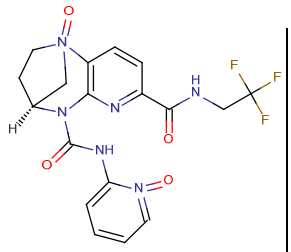
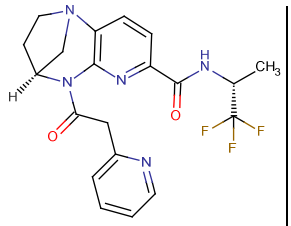
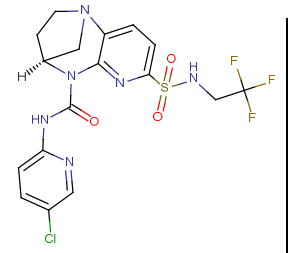
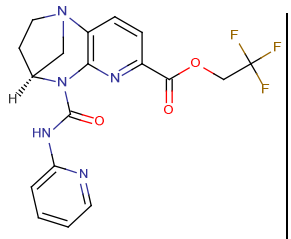
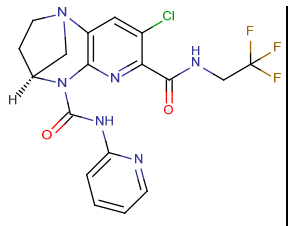
250		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-{4-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
251		(9S)-8-N-(1,2-oxazol-3-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
252		(9S)-3-metil-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
253		(9S)-5-N-(2-metilbut-3-in-2-il)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
254		(9S)-5-N-metil-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

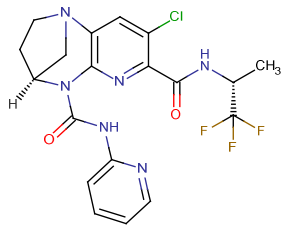
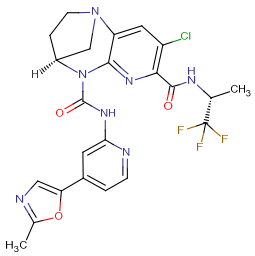
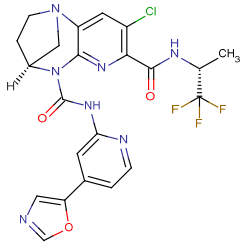
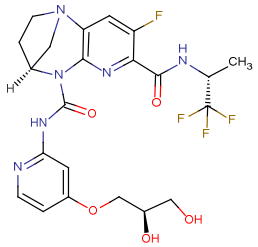
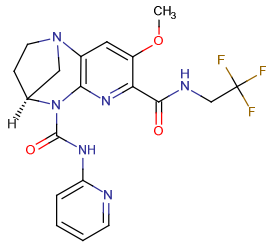
255		(9S)-5-N-ciclopropil-8-N-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
256		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
257		(9S)-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
258		(9S)-5-N,5-N-dimetil-8-N-(piridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	C	B
259		(9S)-8-N-[4-(dimetilcarbamoil)piridin-2-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

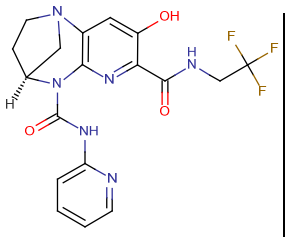
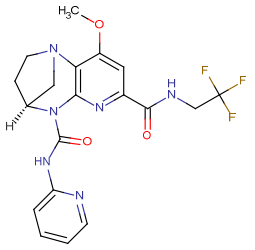
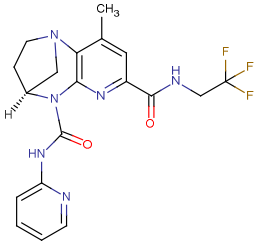
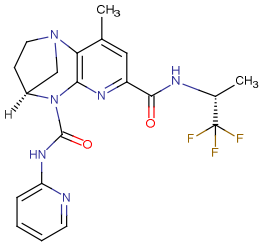
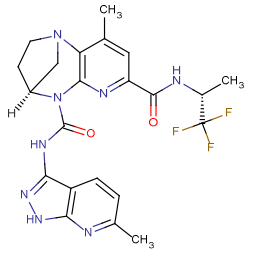
260		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-{5-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]pirazin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
261		(9S)-3-hidroxi-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
262		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-[4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
263		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-[4-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
264		(9S)-8-N-(4-{[(3S)-oxolan-3-il]carbamoil}piridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	C	B

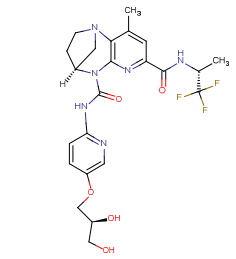
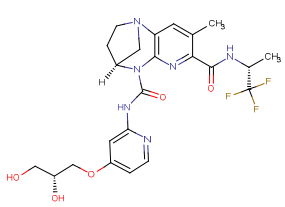
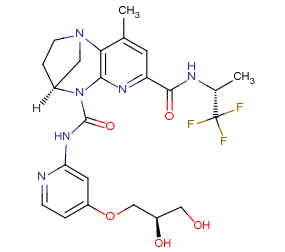
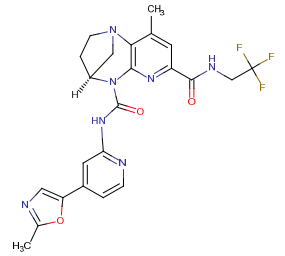
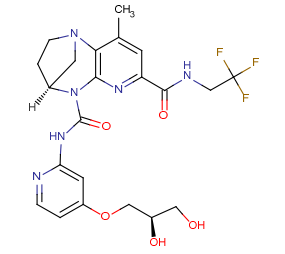
265		ácido 2-[(2-{[(9S)-5-{[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]carbamoil}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-8-carbonil]amino}piridin-4-il)oxi]acético	B	A
266		(9S)-8-N-[4-(3-hidroxipropoxi)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
267		ácido 2-{[(9S)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-8-carbonil]amino}piridin-4-carboxílico	B	A
268		(9S)-8-N-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
269		(9S)-8-N-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

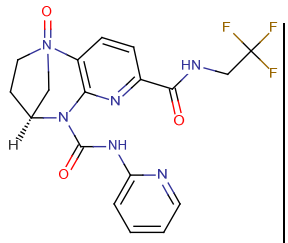
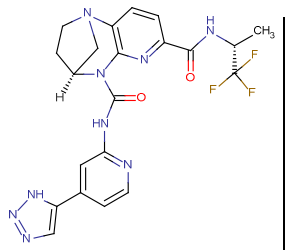
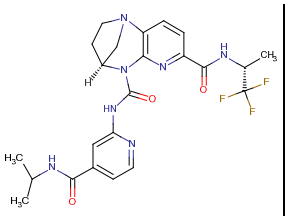
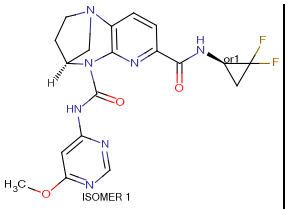
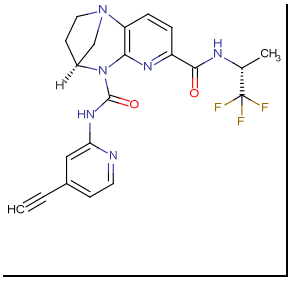
270		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(piridazin-3-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
271		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(piridazin-3-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
272		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(pirazin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
273		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(pirazin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
274		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(4-metoxipiridin-2-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A

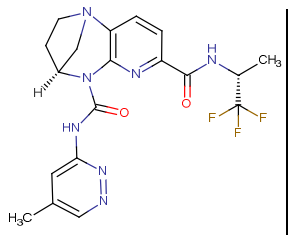
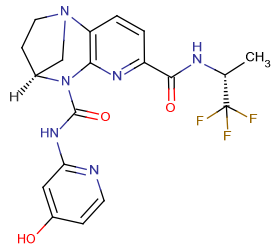
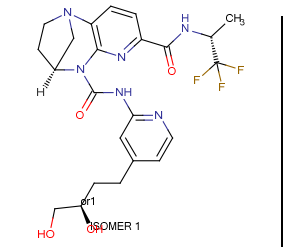
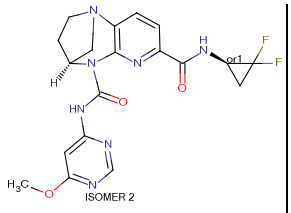
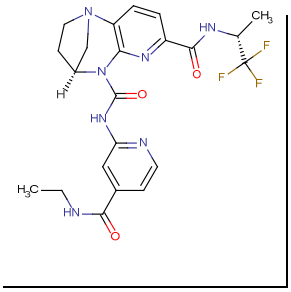
275		(9S)-1-oxo-8-N-(1-oxo-1λ⁵-piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1λ⁵,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	C	A
276		(9S)-8-[2-(piridin-2-il)acetil]-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5-carboxamida	C	B
277		(9S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-8-carboxamida	C	B
278		(9S)-8-[(piridin-2-il)carbamoil]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	B	A
279		(9S)-4-cloro-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

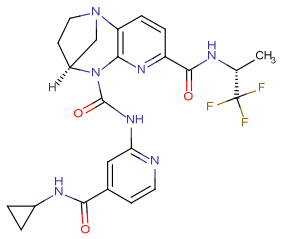
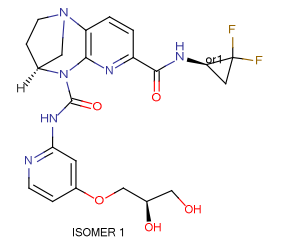
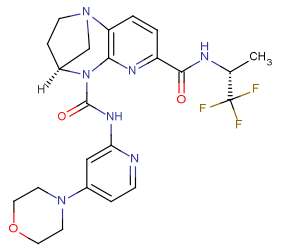
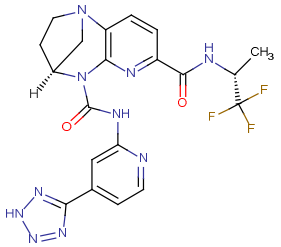
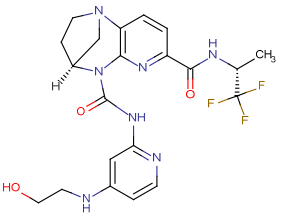
280		(9S)-4-cloro-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
281		(9S)-4-cloro-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
282		(9S)-4-cloro-8-N-[4-(1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
283		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-4-fluoro-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
284		(9S)-4-metoxi-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

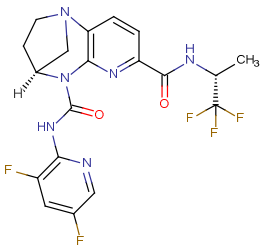
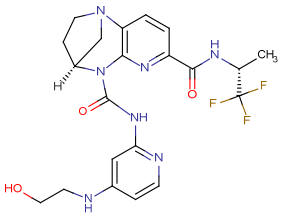
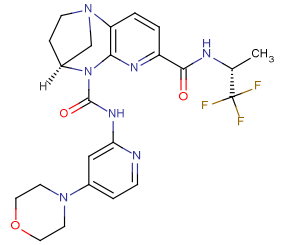
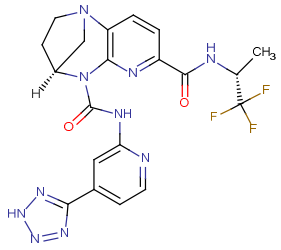
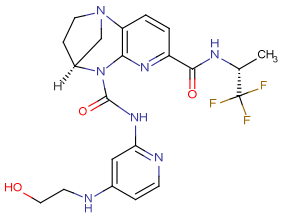
285		(9S)-4-hidroxi-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
286		(9S)-3-metoxi-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
287		(9S)-3-metil-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
288		(9S)-3-metil-8-N-(piridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
289		(9S)-3-metil-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A

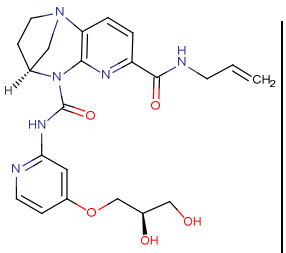
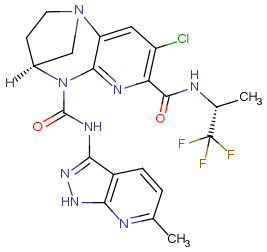
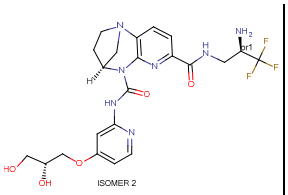
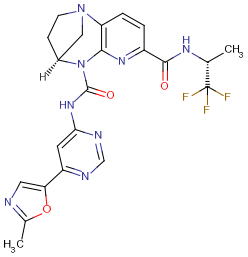
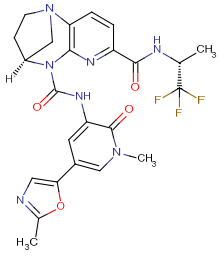
290		(9S)-8-N-{5-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-3-metil-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	A
291		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-4-metil-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
292		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-3-metil-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
293		(9S)-3-metil-8-N-[4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
294		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-3-metil-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B

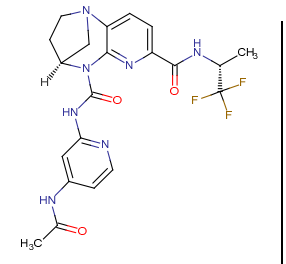
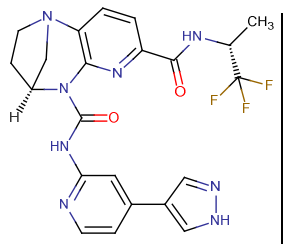
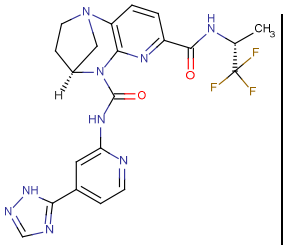
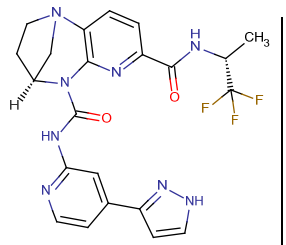
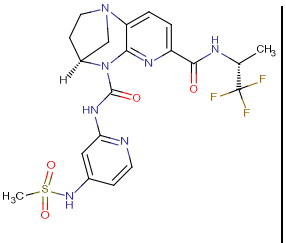
295		(9S)-1-oxo-8-N-(piridin-2-il)-5-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1λ⁵,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	A
296		(9S)-8-N-[4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
297		(9S)-8-N-{4-[(propan-2-il)carbamoil]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
298		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	B
299		(9S)-8-N-(4-etinilpiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B

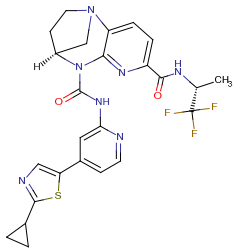
300		(9S)-8-N-(5-metilpiridazin-3-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
301		(9S)-8-N-(4-hidroxipiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
302		(9S)-8-N-{4-[(3R)-3,4-dihidroxibutil]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
303		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
304		(9S)-8-N-[4-(etilcarbamoil)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B

305		(9S)-8-N-[4-(ciclopropilcarbamoil)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
306		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	B
307		(9S)-8-N-[4-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
308		(9S)-8-N-[4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
309		(9S)-8-N-{4-[(2-hidroxietil)amino]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B

310		(9S)-8-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	B
311		(9S)-8-N-{4-[(2-hidroxietil)amino]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
312		(9S)-8-N-[4-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
313		(9S)-8-N-[4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
314		(9S)-8-N-{4-[(2-hidroxietil)amino]piridin-2-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B

315		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-5-N-(prop-2-en-1-il)-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	B
316		(9S)-4-cloro-8-N-{6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	B	B
317		(9S)-5-N-[(2R)-2-amino-3,3,3-trifluoropropil]-8-N-{4-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]piridin-2-il}-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	B	B
318		(9S)-8-N-[6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)pirimidin-4-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
319		(9S)-8-N-[1-metil-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B

320		(9S)-8-N-(4-acetamidopiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
321		(9S)-8-N-[4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
322		(9S)-8-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
323		(9S)-8-N-[4-(1H-pirazol-3-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2(7),3,5-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B
324		(9S)-8-N-(4-metanosulfonamidopiridin-2-il)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B

325		(9S)-8-N-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)piridin-2-il]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1,6,8-triazatriciclo[7,2.1,0²,⁷]dodeca-2,4,6-trieno-5,8-dicarboxamida	A	B

Ejemplo 326

La presente invención se refiere a moduladores de sirtuina, que se conocen en la bibliografía científica como útiles para aumentar la longevidad de una célula, y tratar y/o prevenir una gran diversidad de enfermedades y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o la tensión, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer y/o enrojecimiento así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la actividad mitocondrial aumentada.

Además del potencial terapéutico, los estudios estructurales y biofísicos de la actividad de SIRT1 y activación por pequeños moduladores de sirtuina serían útiles para fomentar el entendimiento de la función biológica de sirtuinas, el mecanismo de acción de la activación de sirtuina y para ayudar al desarrollo de ensayos que identifiquen nuevos moduladores de sirtuina.

Basándose en lo anterior, se citan las siguientes referencias bibliográficas, respectivamente, para demostrar la utilidad de compuestos de la presente invención como moduladores de sirtuina y su interconexión con diversas enfermedades como se ejemplifica o se desvela en las siguientes referencias:

1. Marcia C. Haigis y David A. Sinclair, Mammalian Sirtuins: Biological Insights and Disease Relevance, *Annu Rev Pathol*. 2010; 5: 253-295.

   Haigis y Sinclair enseñan:
   "El envejecimiento se acompaña de un deterioro en la función sana de múltiples sistemas de órganos, lo que conduce a un aumento de la incidencia y mortalidad de enfermedades tales como diabetes mellitus de tipo II, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y enfermedad cardiovascular. Históricamente, los investigadores se han centrado en investigar rutas individuales en órganos aislados

como una estrategia para identificar la causa fundamental de una enfermedad, con la esperanza de diseñar mejores fármacos. Los estudios de envejecimiento en levadura han conducido a una familia de enzimas conservadas conocidas como las sirtuinas, que afectan a múltiples rutas que aumentan la longevidad y la salud general de organismos. Desde el descubrimiento de la primera sirtuina de mamífero conocida, SIRT1, hace 10 años, ha habido avances importantes en nuestro entendimiento de la enzimología de sirtuinas, su regulación y su capacidad para mejorar ampliamente la fisiología y ciclo sano. Esta revisión resume y analiza los avances de descubrimiento de la última década y los retos a los que se enfrenta el campo en los próximos años (véase, RESUMEN, en el mismo y referencia)."

2. Gizem Donmez1 et. al., SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration, EMBO Mol Med (2013) 5, 344–352.

Gizem Donmez1 et. al., enseña:

"Las sirtuinas son proteína desacetilasas dependientes de NAD que se sabe que tiene efectos protectores contra enfermedades asociadas a la edad tales como cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. En mamíferos, hay siete sirtuinas (SIRT1-7), que presentan diversidad en localización y función subcelular. Aunque SIRT1 se ha investigado exhaustivamente debido a su conexión inicial con la extensión de la longevidad y la implicación en la restricción calórica, solamente se han reconocido recientemente papeles biológicos y terapéuticos importantes de otras sirtuinas. Aquí, se revisa el potencial y los efectos de SIRT1 y SIRT2 en enfermedades neurodegenerativas. Se analizan diferentes funciones y dianas de SIRT1 y SIRT2 en una diversidad de enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), y enfermedad de Huntington (EH). También se abarca el papel de SIRT1 en la diferenciación neuronal debido a las posibles implicaciones en afecciones neurodegenerativas y se concluye con una perspectiva sobre el valor terapéutico potencial de SIRT1 y SIRT2 en estos trastornos (véase, RESUMEN, en el mismo y referencia)."

3. Bracke et al., Targeted silencing of DEFB4 in a bioengineered skin-humanized mouse model for psoriasis: development of siRNA SECosome-based novel therapies; Exp Dermatol. Mar 2014;23(3):199-201. doi: 10.1111/exd.12321.

En particular, Bracke et al. enseña

"La psoriasis es una enfermedad inflamatoria compleja que presenta una amplia diversidad de manifestaciones clínicas. La β defensina-2 humana (hBD-2) está muy regulada positivamente en lesiones psoriásicas y se ha definido como un biomarcador para actividad de enfermedad. Se han explorado los beneficios potenciales de dirigirse a hBD-2 por aplicación tópica de SECosomas que contienen ARNip de DEFB4 en un modelo de ratón humanizado con piel modificada por bioingeniería para psoriasis. Se observó una mejora significativa en el fenotipo psoriásico por examen histológico, con una normalización de la arquitectura cutánea y una reducción en el número y tamaño de vasos sanguíneos

en el compartimento dérmico. El tratamiento conduce a la recuperación de actividad transglutaminasa, la expresión de filagrina y aparición del estrato córneo a niveles similares a los hallados en piel humana regenerada normal. La disponibilidad de un modelo de ratón humanizado con piel fiable para psoriasis junto con el uso de la tecnología de SECosoma puede proporcionar una herramienta preclínica valiosa para identificar dianas terapéuticas potenciales para esta enfermedad."

4. Karline Guilloteau et al., Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22 Recapitulates Some Features of Psoriasis Oncostatin M, IL-1a, and TNF-a,*J Immunol* 2010; 184:5263-5270.

Guilloteau et al. enseña:

"Los queratinocitos desempeñan un papel crucial en la regulación de la inflamación cutánea, respondiendo a estímulos ambientales y células inmunitarias. Producen factores solubles que pueden actuar de una manera autocrina o paracrina en células inmunitarias o directamente en agresores. Una exploración de las actividades de 36 citocinas en la expresión génica de queratinocitos identificó IL-17A, IL-22, oncostatina M, TNF-a y IL-1a como citocinas potentes en la inducción de inflamación cutánea. Estas cinco citocinas proinflamatorias aumentaron sinérgicamente la producción de CXCL8 y b-defensina 2 (BD2). Además, los estudios *ex vivo* en explantes de piel humana demostraron regulación positiva de la expresión de BD2, S100A7 y CXCL8 en respuesta a la misma combinación de citocinas. La inyección intradérmica *in vivo* de estas cinco citocinas en ratón aumentó la expresión de CXCL1, CXCL2, CXCL3, S100A9 y BD3, asociada con infiltración de neutrófilos. Se confirmó y extendió este efecto sinérgico usando análisis por PCR en tiempo real cuantitativa y se observó aumento de la expresión de nueve quimiocinas y 12 péptidos antimicrobianos. La producción de CXCL, CXCL5 y CXCL8 por queratinocitos estimulados en presencia de esta combinación de citocinas se asoció con actividad quimiotáctica de neutrófilos aumentada. De forma similar, la alta producción de BD2, BD3 y S100A7 se asoció con una actividad antimicrobiana aumentada. Finalmente, el perfil transcripcional observado en este modelo *in vitro* de queratinocitos inflamatorios se correlacionó con el de piel psoriásica lesional. Nuestros resultados demuestran las importantes actividades potenciadoras de IL-17A, IL-22, oncostatina M, TNF-a e IL-1a en queratinocitos. Esto es particularmente interesante en el contexto de la psoriasis donde estas citocinas se sobreexpresan y podrían actuar de forma sinérgica para desempeñar un papel importante en la regulación positiva de la producción de quimiocinas y péptidos antimicrobianos. The Journal of Immunology, 2010, 184: 5263-5270 (véase, RESUMEN, en el mismo y referencia)".

Ejemplo 327

<u>Descripción de ensayos:</u>

ENSAYO DE PBMC

La sirtuina 1 (Sirt1) es un homólogo del regulador de información silenciosa 2 (Sir2) y un miembro de la histona desacetilasa de clase III dependiente de NAD. Las desacetilasas Sirt1 lisan restos en histonas, factores de transcripción y proteínas distintas de histonas. Se ha mostrado que Sirt1 está implicada en el envejecimiento, la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la modulación metabólica y la inflamación. La activación de Sirt1 provoca desacetilación en la lisina 310 de la subunidad RelA/p65 del factor de transcripción de factor nuclear kB (NF-kB) que inhibe la transcripción de NF-kB y regula negativamente los niveles de TNFalfa. TNFalfa es una citocina pleiotrópica que se produce principalmente por macrófagos y monocitos. TNFalfa está implicada estrechamente en la defensa inmunitaria e inflamación crónica incluyendo psoriasis. Se ha sabido que la expresión de citocinas de tipo 1 tales como TNFa aumenta en piel psoriásica y desempeña un papel importante en la etiología de la psoriasis (Uyemura K et al, 1993, J. Invest Dermatol, 101, p701). Resulta importante que el agente anti TNF se ha usado clínicamente para psoriasis. Por lo tanto, los activadores de Sirt1 que inducen una reducción en la expresión de TNFa en células inflamatorias deberían tener efecto terapéutico en pacientes psoriásicos de moderados a graves.

Se ha desarrollado un ensayo basado en células PBMC/TNFalfa para identificar activadores de Sirt1 que inhiban la liberación de TNFalfa en respuesta a la estimulación de lipopolisacáridos (LPS) de células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Brevemente, las PBMC se estimularon por LPS, lo que condujo a un aumento en la producción de secreción de TNFalfa. El nivel de proteína TNFalfa se midió por kit de FRTH (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea) de TNFalfa (CisBio, Inc). Se realizó detección de lisis celular y TNFalfa de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se ensayaron los activadores de Sirt1 en presencia de LPS para evaluar su efecto inhibidor en la liberación de TNFa y se determinaron las CI50 en un experimento de respuesta a dosis.

ENSAYO de beta-defensina 2 (bD2)

La sirtuina es una familia de desacetilasas dependientes de NAD que tienen funciones fisiológicas amplias y se han implicado en varios trastornos autoinmunitarios y metabólicos incluyendo artritis reumatoide y diabetes de tipo I. Los sustratos de SIRT1 son diversos e incluyen componentes inflamatorios con papeles bien establecidos en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa tal como NF□B, AP-1, FOXO y p53.

La psoriasis es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico inducido por factores genéticos, autoinmunitarios y ambientales. Las lesiones se caracterizan por hiperproliferación de queratinocitos en la epidermis e infiltración de células inflamatorias lo que da como resultado placas eritematosas crónicas cubiertas por escamas blancas. Estudios previos han mostrado que SIRT1 puede impedir los efectos de IL-22, una citocina clave en la psoriasis, mediante la inhibición directa de acetilación de STAT3 (Sestito et al, 2011). Además, tanto la sobreexpresión de SIRT1 como el tratamiento con resveratrol (activación de SIRT1) pueden inducir la diferenciación de queratinocitos (Blander et al, 2009).

La beta-defensina 2 (bD2) es un péptido antimicrobiano que puede secretarse de los epitelios en los que actúa como un quimioatrayente para linfocitos T de memoria, células dendríticas inmaduras y neutrófilos. Como tal, bD2 es una parte importante de la respuesta inflamatoria en la piel. No solamente se induce bD2 en células epidérmicas lesionales de pacientes con psoriasis en comparación con piel normal, sino que también es un biomarcador en suero de la gravedad de la enfermedad en pacientes con psoriasis (Jansen et al, 2009; Kamsteeg et al 2009). Además, bD2 puede estar ligada genéticamente a la psoriasis ya que un estudio reciente ha descubierto una asociación significativa entre el número de copias del gen de la beta-defensina aumentado y el riesgo de psoriasis (Hollox et al, 2008). Debe observarse que, el suministro tópico de ARNip de bD2 dio como resultado recuperación de la arquitectura cutánea normal y la expresión de proteínas en un modelo de ratón humanizado con piel modificada por bioingeniería (Bracke et al, 2014).

Se ha descrito previamente un ensayo de inflamación de queratinocitos *in vitro* generado para imitar la inflamación psoriásica (Guilloteau et al, 2010; Teng et al 2014). En estos estudios, se ha descubierto que un cóctel de citocinas de IL-1alfa, IL-17A, IL-22, OSM y TNFalfa (denominado “M5”) actúan de forma sinérgica para producir un perfil de transcripción “psoriasiforme” en queratinocitos humanos primarios *in vitro*. En estos estudios, bD2 era uno de los que respondían más fuerte a la inducción de inflamación de queratinocitos.

Por lo tanto, este ensayo se desarrolló adicionalmente para evaluar la eficacia de compuestos activadores de SIRT1 para el programa de psoriasis tópico. Específicamente, las condiciones se optimizaron para una línea celular de queratinocitos humana inmortalizada (HaCaT) *in vitro* con la combinación de citocinas M5 para inducir inflamación psoriásica (como en la referencia anterior). En un marco temporal de 48 horas,

la secreción de bD2, como se mide por un ensayo de ELISA de bD2 (Alpha Diagnostics), aumenta significativamente en comparación con queratinocitos no estimulados. Esta inducción de bD2 puede suprimirse con tratamiento de compuestos que se sabe que suprimen la inflamación psoriásica o, lo que resulta importante, con un subconjunto de activadores de SIRT1. En paralelo, se determina la citotoxicidad a lo largo del ensayo de 48 horas mediante un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) para determinar si la toxicidad podría desempeñar un papel en la respuesta de bD2.

Referencias:

Blander G, Bhimavarapu A, Mammone T, Maes D, Elliston K, Reich C, Matsui MS, Guarente L, Loureiro JJ. SIRT1 promotes differentiation of normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. ene 2009;129(1):41-9.

Bracke S, Carretero M, Guerrero-Aspizua S, Desmet E, Illera N, Navarro M, Lambert J, Del Rio M. Targeted silencing of DEFB4 in a bioengineered skin-humanized mouse model for psoriasis: development of siRNA SECosome-based novel therapies. *Exp Dermatol*. Mar 2014;23(3):199-201.

Guilloteau K, Paris I, Pedretti N, Boniface K, Juchaux F, Huguier V, Guillet G, Bernard FX, Lecron JC, Morel F. Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22, Oncostatin M, IL-1alpha, and TNFalpha Recapitulates Some Features of Psoriasis. *J Immunol*. 24 mar 2010.

Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, de Jongh GJ, van Vlijmen-Willems IM, Bergboer JG, van Rossum MM, de Jong EM, den Heijer M, Evers AW, Bergers M, Armour JA, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One*. 2009;4(3):e4725.

Kamsteeg M, Jansen PA, van Vlijmen-Willems IM, van Erp PE, Rodijk-Olthuis D, van der Valk PG, Feuth T, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol*. mar 2010;162(3):568-78.

Sestito R, Madonna S, Scarponi C, Cianfarani F, Failla CM, Cavani A, Girolomoni G,

Albanesi C. STAT3-dependent effects of IL-22 in human keratinocytes are counterregulated by sirtuin 1 through a direct inhibition of STAT3 acetylation. *FASEB J.* mar 2011;25(3):916-27.

Teng X, Hu Z, Wei X, Wang Z, Guan T, Liu N, Liu X, Ye N, Deng G, Luo C, Huang N, Sun C, Xu M, Zhou X, Deng H, Edwards CK 3rd, Chen X, Wang X, Cui K, Wei Y, Li J. IL-37 ameliorates the inflammatory process in psoriasis by suppressing proinflammatory cytokine production. *J Immunol.* 15 feb 2014;192(4):1815-23.

Psoriasis e IL-17

La psoriasis en un trastorno cutáneo crónico, recidivante, inflamatorio autoinmunitario con una patogénesis multifactorial influida por factor genéticos, ambientales e inmunopatológicos (Griffiths CE et al., Lancet 2007;370:263-71). La psoriasis se caracteriza por episodios recurrentes de placas ovales eritematosas elevadas, bien delimitadas con escamas plateadas adherentes. Histológicamente, el rasgo distintivo de la psoriasis es la presencia de una capa de queratinocitos nucleados engrosada, con exageración de las crestas, provocada por hiperproliferación de queratinocitos e infiltración dérmica por linfocitos T activados, neutrófilos y células dendríticas (Schon MP N. Engl. J. Med. 352: 1899-1912).

Un creciente conjunto de pruebas sugiere que la psoriasis es una enfermedad mediada por Th17, impulsada por sus citocinas distintivas IL-17 A, IL-17 F y IL-22. IL-22 induce proliferación de queratinocitos, mientras que IL-17A estimula que los queratinocitos secreten quimiocinas y otros mediadores proinflamatorios que reclutan células inflamatorias adicionales, inluyendo neutrófilos, células dendríticas y células linfoides innatas (Martin DA et al, J Invest Dermatol 2013; 133:17-26).

La validación clínica de la ruta de IL-17 en la mediación de la psoriasis se demuestra por estudios de Ph3 exitosos que muestran mejora significativa de enfermedad usando terapia de anticuerpos monoclonales dirigida a IL-17 (Langley et al., NEJM 2014). Además, el perfil de transcripción global en lesiones psoriásicas después de inhibición de IL-17 suprimió múltiples factores inflamatorios de queratinocitos y subconjuntos de leucocitos hasta niveles similares a los observados en la piel no lesional (Russell et al., J Immunol 2014, 192: 3828-3836). Tomados juntos, estos hallazgos apoyan el papel de IL-17 en la mediación de la patogénesis de la psoriasis.

Método (ensayo cutáneo ex vivo)

La estimulación de células inmunitarias residentes en la piel en explantes cutáneos humanos *ex vivo* usando un cóctel de citocinas Th17 da como resultado una regulación positiva drástica de citocinas relacionadas con Th17 (IL-17A, IL-17F e IL-22), lo que establece este sistema como un modelo basado en tejido humano para psoriasis. La capacidad de los compuestos de ensayo para modular la expresión de IL-17A, IL-17 F e IL-22 se evaluó usando el método de cultivo cutáneo *ex vivo* después de estimulación con el cóctel de citocinas de Th17.

Brevemente, se procesó piel humana *ex vivo* obtenida de cirugía de abdominoplastia para retirar la grasa y el tejido se cortó por dermátomo a ~750 micrómetros. Después se limpió la piel cortada por dermátomo en dos aclarados en serie de 5-10 minutos cada uno en PBS a temperatura ambiente que contenía una solución antibiótica/antimicótica. La sección cutánea se cortó con perforadores de biopsia de un solo uso desechables a secciones redondas de 10 mm de diámetro, que después se colocaron en la cámara superior de un transwell de membrana de PCF de 0,4 μm (Millicell n.º PIHP01250) que contenía 30 μl de una solución de colágeno bovino 64 % (Organogenesis, n.º 200-055) preparado con medio Cornification. Se permitió que las muestras cutáneas reposaran en la solución de colágeno durante 30 min a 37°C en una cámara humidificada. Las muestras cutáneas en transwells se transfirieron a placas de 6 pocillos (1 muestra por pocillo) y se llenó la cámara inferior con 1 ml de medio completo (medio Cornification).

El primer día después de la cirugía de abdominoplastia, se cultivaron seis explantes en el medio Cornification y se permitió que incubaran durante una noche a 37°C. Específicamente, se estimularon explantes cutáneos humanos (N=3 por condición) con el cóctel de Th17 (CD3, 1 μg/ml, CD28, 2 μg/ml, IL-1b, 10 ng/ml, IL-6, 5 ng/ml, TGFb, 1 ng/ml, IL-21, 10 ng/ml, anti-IL-4, 1 μg/ml y anti-INFg, 1 μg/ml). Se añadió compuesto de ensayo a 1,3 y 10 uM al mismo tiempo que el cóctel de Th17. Se recogió tejido 24 h después de la activación de Th17 y se aisló ARN para cuantificación de transcritos (IL-17A, IL-17F, IL-22) usando qPCR.

Se aisló ARN total de ~40 mg de tejido usando el mini kit de aislamiento de ARN de Qiagen (Cat n.º 74106). Brevemente, el tejido se picó y se homogeneizó en la máquina Precellys-24 usando 300 μl de tampón RLT complementado con 2-Beta-Mercapto-Ethanol 1 % a 6300 rpm durante 30 segundos para 10 ciclos con una rotura en hielo de 2 minutos.

Se añadieron 490 µl de agua que contenía 10 µl de Proteinasa K al homogeneizado y se digirió a 55 °C durante 15 minutos. El tejido digerido se sedimentó por centrifugación durante 3 minutos a 10.000 G para sedimentar los residuos celulares y el sobrenadante se usó para aislamiento de ARN usando minicolumnas RNeasy de Qiagen según el protocolo del fabricante. Se cuantificó el ARN total usando Nanodrop 2000 y se analizó en un bioanalizador Agilent (archivo adjunto). Se usaron 1,4 µg de ARN como molde en un volumen de PCR de 20 µl usando el kit de síntesis de ADNc SuperScript VILO de Invitrogen (n.º 11754-050) para crear un molde de ADNc. Después se diluyó el ADNc 1:25 para la qPCR posterior con la sonda TaqMan específica para cada gen para cuantificar. Se calcularon los niveles de ARN de la expresión relativa del gen de interés usando la fórmula Delta Delta CT.

EQUIVALENTES

La presente invención proporciona entre otras cosas compuestos moduladores de sirtuina y métodos o usos de los mismos. Aunque se han descrito realizaciones específicas de la presente invención, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención se harán evidentes para los expertos en la técnica al revisar esta memoria descriptiva. El alcance total de la invención debe determinarse mediante referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance total de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con dichas variaciones.