LACTAMAS BICÍCLICAS COMO INHIBIDORES DE RIP1 CINASA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero y en particular a inhibidores de RIP1 cinasa útiles para tratar enfermedades y trastornos asociados con la inflamación, la muerte celular y otros.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La proteína que interactúa con receptor 1 ("RIP1") cinasa es una serina/treonina proteína cinasa. RIP1 es un regulador de la señalización celular que está implicada, entre otras cosas, en la mediación de las vías de muerte celular programada, por ejemplo, necroptosis. La forma mejor estudiada de muerte celular necroptótica se inicia por TNFα (factor de necrosis tumoral), pero la necroptosis también puede estar inducida por otros miembros de la familia de ligandos de muerte de TNFα (Fas y TRAIL/Apo2L), interferones, señalización de receptores de tipo Toll (TLR) e infección vírica mediante el sensor de ADN DAI (activador dependiente de ADN de factor regulador de interferón) [1-3]. La unión de TNFα a TNFR1 (receptor 1 de TNF) promueve la trimerización de TNFR1 y la formación de un complejo intracelular, Complejo-I. TRADD (proteína de dominio de muerte asociada a receptor de TNF) se une al dominio de muerte intracelular de TNFR1 y recluta a la proteína cinasa RIP1 (proteína que interactúa con receptor 1) mediante el dominio de muerte presente en ambas proteínas [4]. Después del reclutamiento inicial en el complejo de señalización asociado con TNFR1, RIP1 se trasloca a un complejo citoplasmático secundario, el Complejo II [5-7]. El Complejo II se forma mediante la proteína FADD que contiene dominio de muerte (proteína asociada a Fas), RIP1, caspasa-8 y cFLIP. Si la caspasa-8 no se activa completamente o si se bloquea su actividad, la proteína cinasa RIP3 se recluta al complejo, formando un necrosoma, que dará lugar al inicio de la muerte celular necroptótica [8-10]. Una vez que se forma el necrosoma, RIP1 y RIP3 se implican en una serie de sucesos de autofosforilación y fosforilación cruzada que son esenciales para la muerte celular necroptótica. La necroptosis puede bloquearse completamente bien mediante la mutación inactivante de cinasa en cualquiera de las dos cinasas o químicamente mediante inhibidores de RIP1 cinasa (necrostatinas) o inhibidores de RIP3 cinasa [11-13]. La fosforilación de RIP3 permite la unión y fosforilación de la seudocinasa MLKL (similar a dominio de cinasa de linaje mixto), un

componente clave de la muerte celular necroptótica [14, 15].

La necroptosis tiene una relevancia patofisiológica crucial en el infarto de miocardio, ictus, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias intestinales, degeneración retinal y una serie de otros trastornos clínicos comunes [16]. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de la actividad de RIP1 cinasa se desean como tratamiento potencial de enfermedades mediadas por esta ruta y asociadas con la inflamación y/o la muerte celular necroptótica.

Se han descrito previamente inhibidores de RIP1 cinasa. El primer inhibidor publicado de la actividad de RIP1 cinasa fue necrostatina 1 (Nec-1) [17]. Este descubrimiento inicial fue seguido de versiones modificadas de Nec-1 con diversas capacidad para bloquear la actividad de RIP1 cinasa [11, 18]. Recientemente, se han descrito inhibidores de RIP1 cinasa que difieren estructuralmente de la clase de compuestos de necrostatina [19, 20, 21].

Referencias citadas anteriormente, cada una de las cuales se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad:

1) Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H. and Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. Nature reviews. Molecular cell biology. **15**, 135-147.

2) Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. Trends in cell biology. **25**, 347-353.

3) de Almagro, M. C. and Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. Semin Cell Dev Biol. **39**, 56-62.

4) Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. Immunological reviews. **246**, 95-106.

5) O'Donnell, M. A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W. C. and Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. Curr Biol. **17**, 418-424.

6) Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D. P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. and Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. Molecular cell. **43**, 449-463.

7) Bertrand, M. J., Milutinovic, S., Dickson, K. M., Ho, W. C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J. W., Jaquith, J. B., Morris, S. J. and Barker, P. A. (2008) cIAP1 and

cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. Mol Cell. **30**, 689-700.

8) Wang, L., Du, F. and Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. Cell. **133**, 693-703.

9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. and Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. Cell. **137**, 1100-1111.

10) Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T. D., Guildford, M. and Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. Cell. **137**, 1112-1123.

11) Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., Ch'en, I. L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G. D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S. M., Gerber, S. A., Lugovskoy, A. and Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. Nat Chem Biol. **4**, 313-321.

12) Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. and Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. Science. **343**, 1357-1360.

13) Kaiser, W. J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J. W., Gough, P. J., Sehon, C. A., Marquis, R. W., Bertin, J. and Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. The Journal of biological chemistry. **288**, 31268-31279.

14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. and Liu, Z. G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **109**, 5322-5327.

15) Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. and Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. Cell. **148**, 213-227.

16) Linkermann, A. and Green, D. R. (2014) Necroptosis. The New England journal of medicine. **370**, 455-465.

17) Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G. D., Mitchison, T. J., Moskowitz, M. A. and Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of

nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. **1**, 112-119.

18) Takahashi, N., Duprez, L., Grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., DuHadaway, J. B., Goossens, V., Roelandt, R., Van Hauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, G. C., Degterev, A., Yuan, J. and Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. Cell Death Dis. **3**, e437.

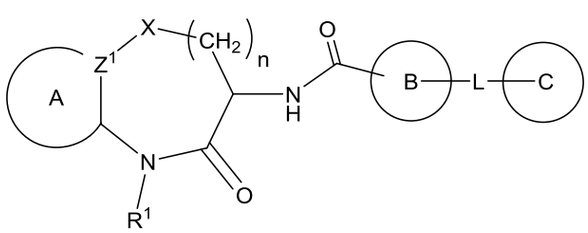
19) Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C., Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. and Gough, P. J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. ACS medicinal chemistry letters. **4**, 1238-1243.

20) Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G. D. and Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. Cell Rep.

21) International Patent Publication No. WO 2014/125444.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se proporcionan compuestos de fórmula I:



(I)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4;

el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados

entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con:

(a) 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, ciano, fenilo, bencilo, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6) y CH_2CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6); en donde si un átomo de nitrógeno en el anillo A está sustituido, el sustituyente no es halógeno, ciano o un alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 o tioalquilo C_1-C_6 que tiene un átomo de oxígeno o azufre unido directamente al átomo de nitrógeno;

(b) 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclilo C_4-C_6, heteroarilo C_5-C_6, CH_2-(heterociclilo C_4-C_6), CH_2CH_2-(heterociclilo C_4-C_6), $CH_2CH_2CH_2$-(heterociclilo C_4-C_6), CH_2-(heteroarilo C_5-C_6), CH_2CH_2-(heteroarilo C_5-C_6); $CH_2CH_2CH_2$-(heteroarilo C_5-C_6); y opcionalmente un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6; o

(c) dos sustituyentes que juntos forman fenilo, heteroarilo C_5-C_6, heterociclilo C_4-C_6 o cicloalquilo C_4-C_6;

el anillo B es tetrazolilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, haloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4 y ciano; y en donde si un átomo de nitrógeno en el anillo B está sustituido, el sustituyente no es halógeno, ciano o un alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 o tioalquilo C_1-C_6 que tiene un átomo de oxígeno o azufre unido directamente al átomo de nitrógeno;

el anillo C se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de 4 a 7 miembros y heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde el anillo C está opcionalmente sustituido con:

(a) 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, ciano, fenilo, bencilo, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6) y CH_2CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6); en donde si un átomo de nitrógeno en el anillo C está sustituido, el sustituyente no es halógeno, ciano o un alcoxi C_1-C_6,

haloalcoxi C_1-C_6 o tioalquilo C_1-C_6 que tiene un átomo de oxígeno o azufre unido directamente al átomo de nitrógeno;

(b) 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, CH_2-(heterociclilo C_4-C_6), CH_2CH_2-(heterociclilo C_4-C_6) y heteroarilo C_5-C_6 sin sustituir; o

(c) dos sustituyentes que juntos forman fenilo, heteroarilo C_5-C_6, heterociclilo C_4-C_6 o cicloalquilo C_4-C_6;

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, O, S, NH, NCH_3, $(CH_2)_m$, $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, CF_2, CH_2O, CH_2S, CH(OH), CH_2NH y $CH_2N(CH_3)$ o L está ausente de tal forma que el anillo B y el anillo C están condensados;

X se seleccionada entre el grupo que consiste en O, S, SO, SO_2, CH_2, $C(CH_3)_2$, CF_2 y $CHCF_3$;

Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(i) C y N cuando el anillo A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

(ii) C cuando el anillo A es un arilo de 6 miembros y

(iii) CH cuando el anillo A es ciclopropilo;

m es 1 o 4; y

n es 1 o 2;

siempre que si el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, L está ausente de tal forma que el anillo B y el anillo C están condensados;

además siempre que si el anillo A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 3 heteroátomos, dos de dichos heteroátomos tienen que ser nitrógeno;

además siempre que si el anillo A es arilo de 6 miembros sin sustituir y L está ausente, los anillos B y C condensados no son indolilo sin sustituir o indolilo sustituido por uno o dos átomos de halógeno; y

además siempre que si el anillo B es tetrazolilo, L se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2, $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, CF_2; y el anillo C es fenilo.

En la siguiente descripción, todas las referencias a la fórmula I también incluyen sub-realizaciones de la fórmula I (es decir, las fórmulas 1a, 1b, etc.).

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes

farmacéuticamente aceptables. Las realizaciones específicas incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para suministro intravenoso u oral.

También se proporcionan en el presente documento formulaciones orales de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para suministro oral.

También se proporcionan en el presente documento formulaciones parenterales de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para suministro parenteral.

En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento usos de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades y trastornos. En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que se van a tratar se seleccionan entre el grupo que consiste en trastornos de intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). pancreatitis, psoriasis, retinitis pigmentosa, degeneración retinal, enfermedades renales crónicas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que se va a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artrosis, espondiloartritis, gota, artritis idiopática sistémica de aparición juvenil (SoJIA), artritis psoriásica), lupus sistémico eritematoso (LSE), síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, síndrome anti-fosfolípidos (APS), vasculitis, enfermedades/daños hepático (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (PSC), toxicidad del acetaminofeno, hepatotoxicidad, daño/lesión del riñón (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, cisplatino, lesión renal aguda (AKI)), enfermedad celíaca, púrpura trombocitopénica autoinmune idiopática, rechazo de trasplantes, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). accidente cerebrovascular (CVA, ictus),

infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar; enfermedad de Bechet, síndrome de la fiebre asociada a la enzima convertidora de interleucina 1 (ICE, también conocida como caspasa 1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de la deficiencia del gen modulador de F-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), deficiencia de HOIL-1 (deficiencia de ubiquitina ligasa 1 IRP2 oxidada en hemo (también conocida como RBCK1)), síndrome de la deficiencia de complejo de ensamblaje de la cadena lineal de ubiquitina (LUBAC), neoplasias hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (en particular, enfermedad de Gaucher, e incluyendo GM2, gangliosidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterilo, deficiencia crónica en hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis de GM1, mucolipidosis, enfermedad juvenil de almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia crónica en hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia en lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridasas, deficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis ceroides neuronales, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, Tay-Sachs y enfermedad de Wolman).

En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que se van a tratar se seleccionan entre el grupo que consiste en trastornos de intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). pancreatitis, psoriasis, retinitis pigmentosa y degeneración retinal.

En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno está asociado con la inflamación y/o la necroptosis. En algunas realizaciones, dicha enfermedad o trastorno

se selecciona entre las enfermedades y trastornos específicos citados en el presente documento.

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de RIP1 cinasa poniendo en contacto una célula con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Tal como se proporciona en el presente documento, debe interpretarse que todas las fórmulas químicas y estructuras químicas genéricas proporcionan una valencia adecuada y enlaces químicamente estables entre átomos, tal como se entiende por un experto habitual en la materia. Cuando sea adecuado, los sustituyentes pueden unirse a más de un átomo adyacente (por ejemplo, alquilo incluye metileno cuando están presentes dos enlaces).

En las fórmulas químicas proporcionadas en el presente documento, “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro y bromo (es decir, F, Cl, Br).

Alquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, alquilo se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo y *n*-octilo. Los grupos alquilo sustituidos proporcionados en el presente documento se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_1-C_4), NH_2, NH(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)$_2$, NH(C=O)alquilo C_1-C_4, (C=O)NH(alquilo C_1-C_4), (C=O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$, S(alquilo C_1-C_4), SO(alquilo C_1-C_4), SO_2(alquilo C_1-C_4), SO_2NH(alquilo C_1-C_4), SO_2N(alquilo C_1-C_4)$_2$ y $NHSO_2$(alquilo C_1-C_4). En algunas realizaciones, el grupo alquilo sustituido tiene 1 o 2 sustituyentes. En algunas realizaciones, el grupo alquilo está sin sustituir.

Cicloalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido e incluye grupos condensados, espirocíclicos y bicíclicos puenteados, en donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi,

trifluorometoxi, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, OH, CO_2H, CO_2(alquilo C_1-C_4), NH_2, NH(alquilo C_1-C_4), N(alquilo C_1-C_4)$_2$, NH(C=O)alquilo C_1-C_4, (C=O)NH(alquilo C_1-C_4), (C=O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$, S(alquilo C_1-C_4), SO(alquilo C_1-C_4), SO_2(alquilo C_1-C_4), SO_2NH(alquilo C_1-C_4), SO_2N(alquilo C_1-C_4)$_2$ y $NHSO_2$(alquilo C_1-C_4). En algunas realizaciones, cicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo C_3-C_6. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con 1 a tres átomos de halógeno. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con 1 a tres átomos de flúor. Los grupos cicloalquilo C_3-C_6 ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo C_3-C_{12} ejemplares incluyen además bicilo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, cicloheptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, espiro[4.2]heptilo, ciclooctilo, espiro[4.3]octilo, espiro[5.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantanilo, decanililo y espiro[5.4]decanilo. Cuando sea adecuado, los grupos cicloalquilo pueden condensarse a otros grupos de tal forma que existe más de un enlace químico entre el grupo cicloalquilo y otro sistema de anillo (por ejemplo, el anillo C de la fórmula I). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo está sin sustituir.

Haloalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificada, en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. En algunas realizaciones, haloalquilo se refiere a un grupo haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, 1 a 3 átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo están reemplazados por un halógeno. En algunas realizaciones, cada átomo de hidrógeno del grupo haloalquilo está reemplazado por un halógeno (por ejemplo, trifluorometilo). En algunas realizaciones, el haloalquilo es como se ha definido en el presente documento en donde el halógeno en cada caso es flúor. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y pentanofluoroetilo.

Alcoxi, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificada, en donde están presentes uno o más átomos de oxígeno, en cada caso entre dos átomos de carbono. En algunas realizaciones, alcoxi se refiere a un grupo alcoxi C_1-C_6. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi C_1-C_6 proporcionados en el presente documento tienen un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OC(CH_3)_3$, $CH(CH_3)OCH_3$, $CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $CH(CH_3)OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ y $CH_2OCH_2OCH_2OCH_3$.

Cicloalcoxi, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alcoxi C_4-C_{10} o C_4-C_6 tal como se define anteriormente en donde el grupo es cíclico y contiene un átomo de oxígeno. Los grupos cicloalcoxi ejemplares incluyen oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

Haloalcoxi, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo haloalquilo C_1-C_6 tal como se ha definido anteriormente, en donde están presentes uno o dos átomos de oxígeno, en cada caso entre dos átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos haloalcoxi C_1-C_6 proporcionados en el presente documento tienen un átomo de oxígeno. Los grupos haloalcoxi ejemplares incluyen OCF_3, $OCHF_2$ y CH_2OCF_3.

Tioalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo alcoxi C_1-C_{12} o C_1-C_6 tal como se define anteriormente en donde el átomo de oxígeno está reemplazado por un átomo de azufre. En algunas realizaciones, los grupos tioalquilo pueden incluir átomos de azufre sustituidos por uno o dos átomos de oxígeno (es decir, alquilsulfonas y alquilsulfóxidos). Los grupos tioalquilo ejemplares son aquellos ejemplificados en la definición de alcoxi anterior, en donde cada átomo de oxígeno se reemplaza por un átomo de azufre en cada caso.

Tiocicloalquilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un grupo tioalquilo C_4-C_{10} o C_4-C_6 tal como se define anteriormente en donde el grupo es cíclico y contiene un átomo de azufre. En algunas realizaciones, el átomo de azufre en el grupo tiocicloalquilo está sustituido por uno o dos átomos de oxígeno (es decir, una sulfona o sulfóxido cíclico). Los grupos tiocicloalquilo ejemplares incluyen tietanilo, tiolanilo, tianilo, 1,1-dioxotiolanilo y 1,1-dioxotianilo.

Heterociclilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un anillo individual de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; la expresión también incluye múltiples sistemas de anillo condensados que tienen al menos uno de dichos anillos saturados o parcialmente insaturados, teniendo los múltiples sistemas de anillo condensados de 7 a 12 átomos y se describen en detalle más adelante. Por lo tanto, el término incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, anillos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros) de aproximadamente 1 a 7 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar C-ramificado (es decir, sustituido con alquilo C_1-C_4). El anillo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar

presentes en sus formas oxidadas. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero sin limitación azetidinilo, tetrahidrofuranilo y piperidinilo. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse entre sí mediante enlaces condensados, espiro y puenteados cuando los requisitos de valencia los permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse en cualquier orden en relación a los otros. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de múltiples anillos condensados (Tal como se define anteriormente para un heterociclo) puede ser en cualquier punto del sistema de múltiples anillos condensados. También debe entenderse que el punto de unión para un heterociclo o sistema de múltiples anillos heterocíclicos condensados puede ser en cualquier átomo adecuado del grupo heterocicliclo, incluyendo un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolinil]-3'-ona, isoindolinil-1-ona, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, imidazolidin-2-ona, N-metilpiperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, 1,4-dioxano, tiomorfolina, tiomorfolin-S-óxido, tiomorfolin-S,S-óxido, pirano, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, tropano, 2-azaespiro[3.3]heptano, (1R,5S)-3-azabiciclo[3.2.1]octano, (1s,4s)-2-azabiciclo[2.2.2]octano, (1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octano y pirrolidin-2-ona.

En algunas realizaciones, el heterociclilo es un heterociclilo C_4-C_{10} que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo no es ni bicíclico ni espirocíclico. En algunas realizaciones, el heterociclilo es un heterociclilo C_5-C_6 que tiene 1 a 3 heteroátomos, en donde al menos 2 son nitrógeno si están presentes 3 heteroátomos.

Arilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un anillo individual todo de carbono o a un sistema de anillos de carbono condensados en donde al menos uno de los anillos es aromático y en donde el grupo arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, 6 a 12 átomos de carbono o 6 a 10 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye múltiples sistemas de anillo condensados (por ejemplo, sistemas de anillo que comprenden 2, 3

o 4 anillos) que tienen aproximadamente 9 a 20 átomos de carbono en los que al menos un átomo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de múltiples anillos condensados están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier parte de carbociclo del sistema de múltiples anillos condensados. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse entre sí mediante enlaces condensados, espiro y puenteados cuando los requisitos de valencia los permitan. Debe entenderse que el punto de unión de un sistema de múltiples anillos condensados, tal como se ha definido anteriormente, puede ser en cualquier posición del sistema de anillo incluyendo una porción aromática o de carbociclo del anillo. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, indenilo naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antracenilo y similares.

Heteroarilo, a menos que se defina específicamente de otro modo, se refiere a un anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; "heteroarilo" también incluye sistemas de múltiples anillos condensados que tienen 8 a 16 átomos que tienen al menos uno de dichos anillos aromáticos, definiéndose adicionalmente los sistemas de múltiples anillos condensados a continuación. Por lo tanto, "heteroarilo" incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Los sistemas heteroarilo ejemplares incluyen, pero sin limitación piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. "Heteroarilo" también incluye múltiples sistemas de anillo condensados (por ejemplo, sistemas de anillo que comprenden 2 o 3 anillos) en donde un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, se condensa con uno o más anillos seleccionados entre heteroarilos (para formar, por ejemplo, un naftiridinilo, tal como 1,8-naftiridinilo), heterociclos, (para formar, por ejemplo, un 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftiridinilo, tal como 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de múltiples anillos condensados. Por lo tanto, un heteroarilo (un solo anillo aromático o un sistema de múltiples anillos condensados) tiene 1 a 15 átomos de carbono y aproximadamente 1-6 heteroátomos en el anillo de heteroarilo. Dichos sistemas de múltiples anillos condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de múltiples anillos

condensados pueden conectarse entre sí mediante enlaces condensados, espiro y puenteados cuando los requisitos de valencia los permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse en cualquier orden en relación a los otros. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de múltiples anillos condensados (Tal como se define anteriormente para un heteroarilo) puede ser en cualquier punto del sistema de múltiples anillos condensados, incluyendo una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de múltiples anillos condensados. También debe entenderse que el punto de unión para un de heteroarilo o sistema de múltiples anillos condensados de heteroarilo puede ser en cualquier átomo adecuado del heteroarilo o del sistema de múltiples anillos condensados de heteroarilo incluyendo un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los heteroarilos ejemplares incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinil benzofuranilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinil-4(3H)-ona, triazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol y 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclo-penta[1,2-c]pirazol.

Tal como se usa en el presente documento, el término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

Tal como se usa en el presente documento, una línea ondulada " 〰 " que interseca un enlace en una estructura química indica el punto de unión del enlace con el que interseca el enlace ondulado en la estructura química con el resto de una molécula.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “unido a C” significa que el grupo que describe el término está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “unido a N” significa que el grupo que describe el término está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Pueden separarse mezclas de diastereoisómeros en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por tanto existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se llama normalmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

Cuando un enlace en una fórmula de compuesto en el presente documento se representa de una manera no estereoquímica (por ejemplo, plana), el átomo al que se une el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. Cuando un átomo en una fórmula de compuesto en el presente documento se representa de una manera

estereoquímica definida (por ejemplo, negrita, cuña en negrita, discontinua o cuña discontinua), debe entenderse que el átomo al que se une el enlace estereoquímico está enriquecido en el estereoisómero absoluto ilustrado a menos que se indique de otro modo. En una realización, el compuesto puede representar al menos el 51 % del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede representar al menos el 80 % del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede representar al menos el 90 % del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede representar al menos el 95 % del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede representar al menos el 97 % del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede representar al menos el 98 % del estereoisómero absoluto ilustrado. En otra realización, el compuesto puede representar al menos el 99 % del estereoisómero absoluto ilustrado.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas disolventes y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger un grupo funcional particular en un compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxi" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad hidroxi. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea

o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfoniletilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase P.G.M. Wuts y T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006.

Tal como se usa en el presente documento, el término "mamífero" incluye, pero sin limitación, seres humanos, ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, solo o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas que se encuentran de forma natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, solo o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como

acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten a los compuestos convertirse en sales de adición de bases o de ácidos.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto parental de manera convencional. La forma parental del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los propósitos de la presente invención.

Además de formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de un profármaco. Como se usa en este documento, el término "profármaco" se refiere a los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un medio *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se ponen en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Los profármacos de la invención incluyen compuestos en los que un resto de aminoácidos o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos, está unido covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino libre, hidroxi o de ácido carboxílico de un compuesto de la presente invención. Los restos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos de origen natural designados habitualmente mediante tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y c-butilglicina.

También se incluyen otros tipos de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la invención puede derivatizarse en forma de una amida o alquiléster. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxi libres pueden derivatizarse en forma de profármacos convirtiendo el grupo hidroxi en un grupo tal como, pero sin limitación, un éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o un grupo fosforiloximetiloxicarbonilo, como se indica en Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxi y amino, como son los profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxi. La derivatización de grupos hidroxi como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, en los que el grupo acilo puede ser un alquil éster opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico o donde el grupo acilo es un éster de aminoácidos como se ha descrito anteriormente, también están incluidas. Se describen profármacos de este tipo en J. Med. Chem., (1996), 39:10. Los ejemplos más específicos el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo, tal como alcanoiloximetilo (C_{1-6}), 1-(alcanoiloxi (C_{1-6}))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_{1-6}))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C_{1-6}), N-alcoxicarbonilaminometilo (C_{1-6}), succinoílo, alcanoílo (C_{1-6}), alfa-aminoalcanoílo (C_{1-4}), arilacilo y alfa-aminoacilo o alfa-aminoacil-alfa-aminoacilo, donde cada grupo alfa-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, -P(O)(Oalquilo (C_{1-6}))$_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, véase, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

Además, la presente invención proporciona metabolitos de compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, Un "metabolito" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Dichos profármacos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación,

esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado.

Los productos metabólicos se suelen identificar preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^{3}H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o a un hombre, dejando tiempo suficiente para que se metabolice (típicamente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que estar marcado (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, mediante análisis por EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármaco convencional bien conocidos de los expertos en la materia. Los productos metabólicos, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para determinar la dosis terapéutica de los compuestos de la invención.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como en forma solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) están todos destinados a ser incluidos dentro del alcance de la presente invención.

El término "composición", como se usa en el presente documento, pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo,

diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.

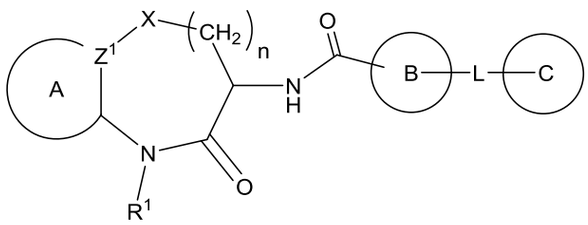
Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a tratamiento terapéutico y/o a tratamiento profiláctico o medidas preventivas, cuyo objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, tales como, por ejemplo, el desarrollo o proliferación del cáncer. Para los fines de la presente invención, los beneficios o resultados clínicos deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de síntomas, disminución de la extensión de una enfermedad o trastorno, estado de la enfermedad o trastorno estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o ralentización en la evolución de la enfermedad, mejora o alivio de la patología o trastorno y remisión (tanto total como parcial), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la enfermedad o trastorno así como aquellos propensos a tener la enfermedad o trastorno o aquellos en los que se quiera prevenir la enfermedad o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significan una cantidad de un compuesto de la presente invención que, (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas, en concreto, de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. Para el tratamiento del cáncer, la eficacia, por ejemplo, puede medirse evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o mediante la determinación de la tasa de respuesta (RR).

El término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica (es decir, niveles en sangre/plasma) de una cantidad dada de fármaco administrada a un paciente. La biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medición tanto del tiempo (tasa) como la cantidad total (extensión) de fármaco que alcanza la circulación general de una forma de dosificación administrada.

INHIBIDORES DE RIP1 CINASA

La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general I:



(I)

en donde R^1, X, Z^1, L, n, el anillo A, el anillo B y el anillo c son tal como se describen en el presente documento.

En algunas realizaciones de fórmula (I), el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con:

(a) 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, ciano, fenilo, bencilo, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6) y CH_2CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6); en donde si un átomo de nitrógeno en el anillo A está sustituido, el sustituyente no es halógeno, ciano o un alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 o tioalquilo C_1-C_6 que tiene un átomo de oxígeno o azufre unido directamente al átomo de nitrógeno;

(b) 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclilo C_4-C_6, heteroarilo C_5-C_6, CH_2-(heterociclilo C_4-C_6), CH_2CH_2-(heterociclilo C_4-C_6), CH_2-(heteroarilo C_5-C_6), CH_2CH_2-(heteroarilo C_5-C_6); y opcionalmente un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6; o

(c) dos sustituyentes que juntos forman fenilo, heteroarilo C_5-C_6, heterociclilo C_4-C_6 o cicloalquilo C_4-C_6; y

el anillo C se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de 5 a 7 miembros y heterociclilo de 5 a 7 miembros; en donde el anillo C está opcionalmente sustituido con:

(d) 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, ciano, fenilo, bencilo, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6) y CH_2CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6); en donde si un átomo de nitrógeno en el anillo C está sustituido, el sustituyente no es halógeno, ciano o un alcoxi C_1-C_6,

haloalcoxi C_1-C_6 o tioalquilo C_1-C_6 que tiene un átomo de oxígeno o azufre unido directamente al átomo de nitrógeno;

(e) 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, CH_2-(heterociclilo C_4-C_6), CH_2CH_2-(heterociclilo C_4-C_6) y heteroarilo C_5-C_6 sin sustituir; o

(f) dos sustituyentes que juntos forman fenilo, heteroarilo C_5-C_6, heterociclilo C_4-C_6 o cicloalquilo C_4-C_6.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo. En algunas realizaciones, R^1 es H. En otras realizaciones, R^1 es metilo.

En algunas realizaciones, X es CH_2. En algunas realizaciones, X es CF_2. En algunas realizaciones, X es O y Z^1 es C. En algunas realizaciones, X es S y Z^1 es C.

En algunas realizaciones, X es O, Z^1 es CH y el anillo A es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, L es $(CH_2)_m$ y m es 1 o 2. En algunas realizaciones, L es $(CH_2)_m$ y m es 1. En otras realizaciones, L está ausente de tal forma que el anillo B y el anillo C están condensados.

En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, el anillo A es ciclopropilo. En algunas realizaciones, el anillo A es ciclopropilo sin sustituir. En algunas realizaciones, el anillo A es ciclopropilo sustituido por 1 a 2 grupos alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es ciclopropilo sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, fenilo o bencilo. En algunas realizaciones, el anillo A es ciclopropilo sustituido por uno o dos halógenos. En algunas realizaciones, el anillo A es tal como se define en este párrafo y n es 1. En algunas realizaciones, el anillo A es tal como se define en este párrafo y X se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2, $C(CH_3)_2$, CF_2 y $CHCF_3$.

En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno o azufre como únicos heteroátomos. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno o azufre como únicos heteroátomos, en donde el heteroarilo de 5 miembros está sin sustituir o está sustituido por alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno como únicos heteroátomos, en donde el heteroarilo de 5 miembros está sin sustituir o está sustituido por alquilo C_1-C_4. En

algunas realizaciones en donde el anillo A es tal como se define en este párrafo, X es CH_2 u O.

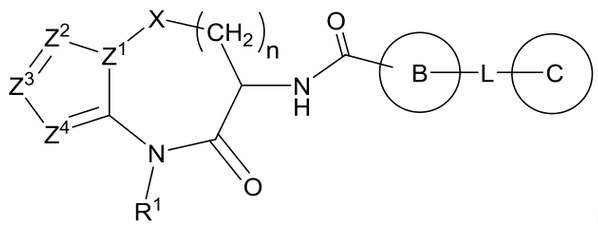
En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo de 6 miembros sin sustituir. En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo de 6 miembros sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo de 6 miembros sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y metilo. En algunas realizaciones, el anillo A es un arilo de 6 miembros sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor y metilo.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo. En otras realizaciones, el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomos de oxígeno o azufre en el anillo. En algunas realizaciones, el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y triazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es pirazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es imidazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es oxazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es tiazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es triazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es oxadiazolilo. En algunas realizaciones, el anillo B es piridinilo o pirimidinilo. En algunas realizaciones de este párrafo, el anillo B está sin sustituir.

En algunas realizaciones en las que L está ausente de tal forma que los anillos B y C están condensados, el anillo C es un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización en donde L está ausente de tal forma que los anillos B y C están condensados, el anillo C es un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En otras realizaciones en donde L está ausente de tal forma que los anillos B y C están condensados, el anillo C es un cicloalquilo de 5 a 7 miembros. En otras realizaciones en donde L está ausente de tal forma que los anillos B y C están condensados, el anillo C es fenilo. En algunas realizaciones de este párrafo, el anillo C está sin sustituir.

En algunas realizaciones en donde L está presente, el anillo C es fenilo sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4. En otras realizaciones en donde L está presente, el anillo C es fenilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a):



(I(a))

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, X, Z^1, L, n, el anillo A, el anillo B y el anillo c son tal como se describen en el presente documento, en donde

Z^2, Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en CR^Z y NR^8;

cada R^Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, CH_2(cicloalquilo C_3-C_6), haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, CH_2(cicloalcoxi C_4-C_6), CH_2(tiocicloalquilo C_4-C_6), fenilo, bencilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros; y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada R^8 está ausente si el átomo de nitrógeno al que está unido tiene tres enlaces a otros átomos o R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, CH_2(cicloalquilo C_3-C_6), haloalquilo C_1-C_6, CH_2(cicloalcoxi C_4-C_6), CH_2(tiocicloalquilo C_4-C_6), fenilo y bencilo;

en donde Z^1 es N solo si X es CH_2, CF_2, $CH(CH_3)$, $CH(CF_3)$, $C(CH_3)_2$, o CH(OH);

en donde si Z^1 es N, al menos uno de Z^2, Z^3 o Z^4 es CR^Z;

en donde, cuando Z^2 y Z^3 se seleccionan independientemente entre CR^Z y NR^8, Z^2 y Z^3 junto con sus respectivos sustituyentes R^Z y R^8 pueden formar un grupo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 5 a 6 miembros;

en donde, cuando Z^3 y Z^4 se seleccionan independientemente entre CR^Z y NR^8, Z^3 y Z^4 junto con sus respectivos sustituyentes R^Z y R^8 pueden formar un grupo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 5 a 6 miembros;

En algunas realizaciones de fórmula I(a), R^1 se selecciona entre H y CH_3. En algunas realizaciones, R^1 es H. En otras realizaciones, R^1 es CH_3.

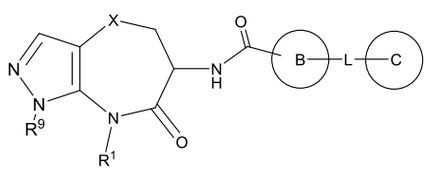
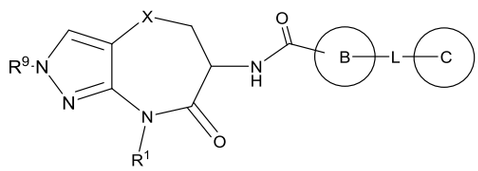
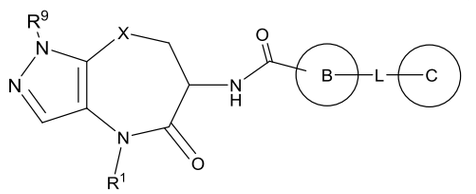
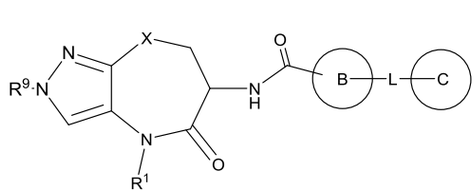
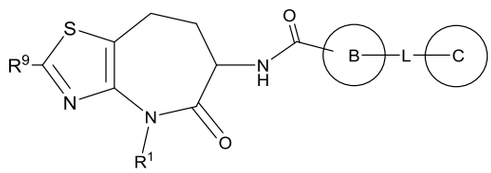
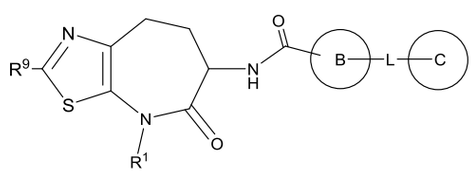
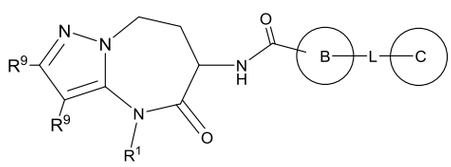
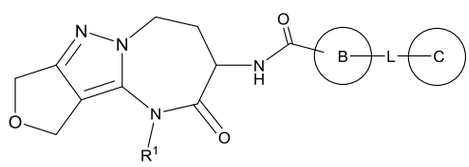
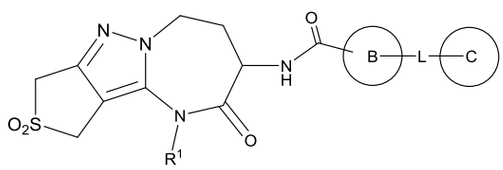
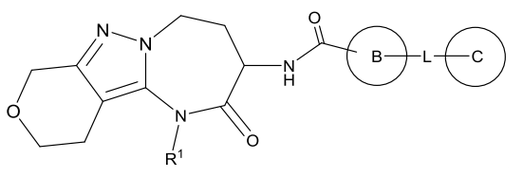
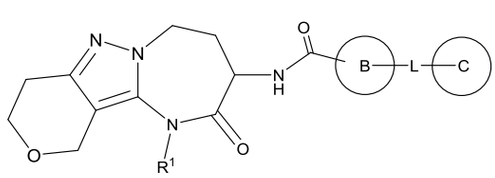
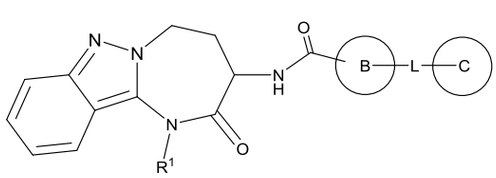
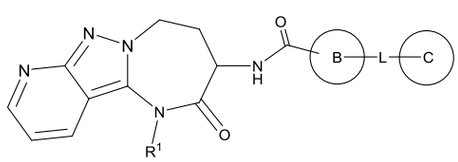
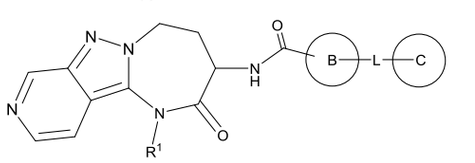
En algunas realizaciones de fórmula I(a), X es CH_2 u O; Z^1 es C; y Z^2, Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en CR^Z, NH,

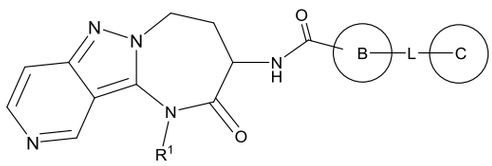
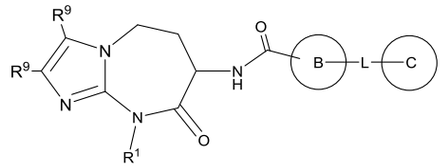
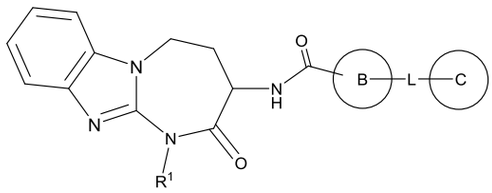
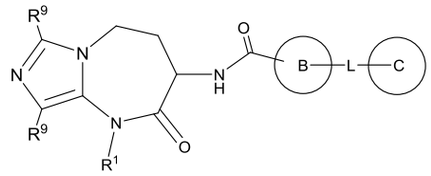
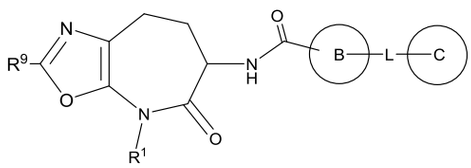
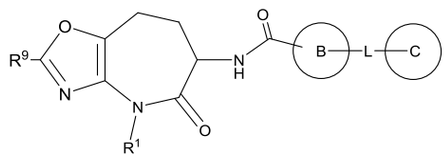
NCH_3. En algunas realizaciones de fórmula I(a), X es CH_2 u O; Z^1 es C; y Z^2, Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en CH y NH.

En algunas realizaciones de fórmula I(a), X es CH_2; Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en CR^Z, NH, NCH_3, en donde al menos uno de Z^2, Z^3 y Z^4 es CR^Z. En algunas realizaciones de fórmula I(a), X es CH_2; Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en CH y NH, en donde al menos uno de Z^2, Z^3 y Z^4 es CH.

En algunas realizaciones de fórmula I(a), n es 1.

En algunas realizaciones de fórmula I(a), el compuesto es de una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:

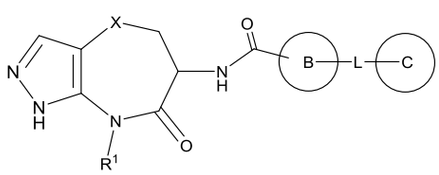
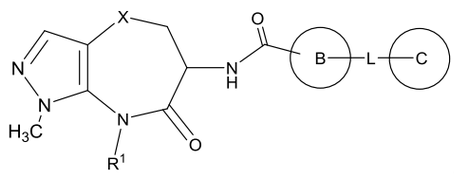
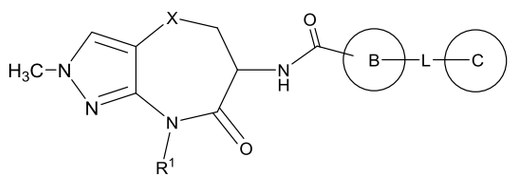
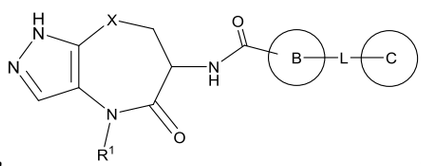
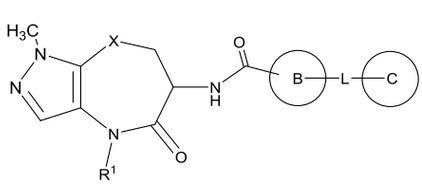
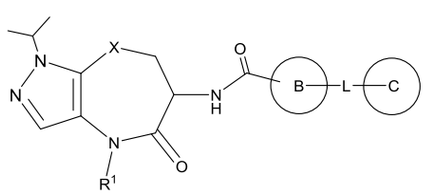
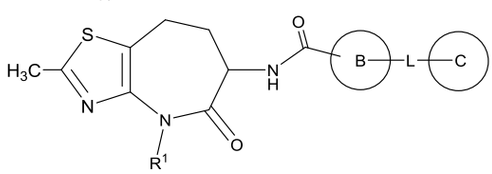
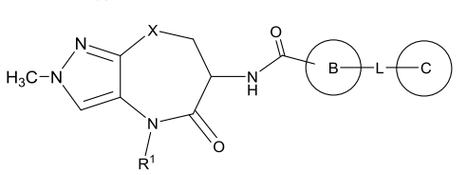

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

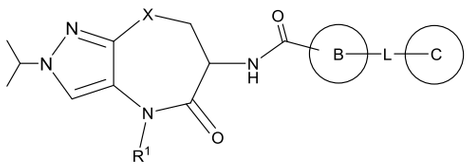
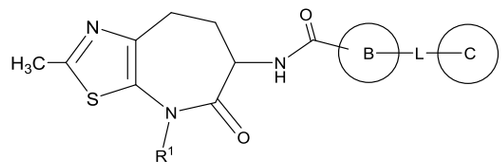
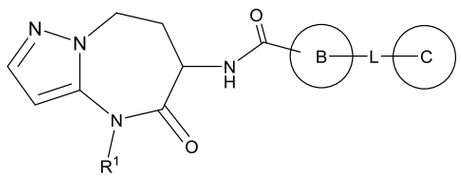
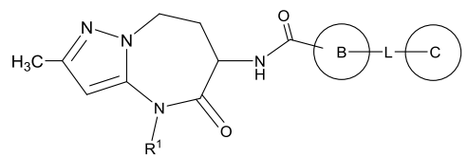
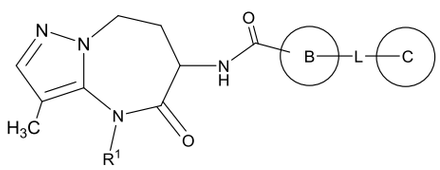
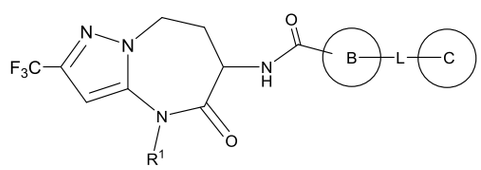
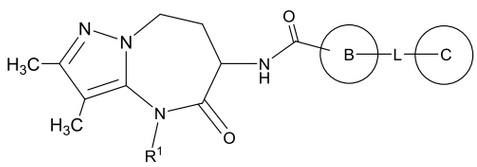
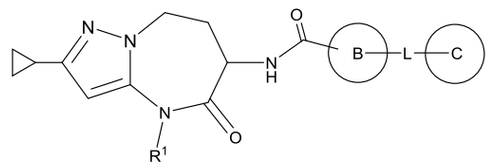
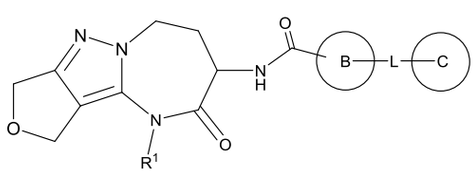
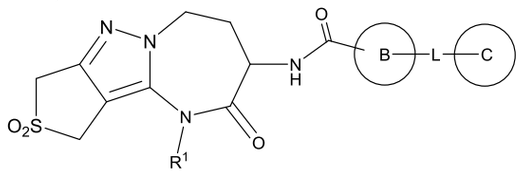
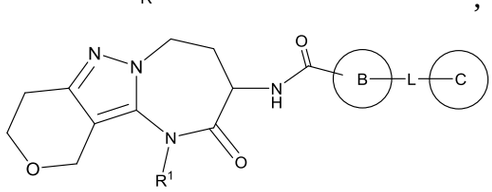
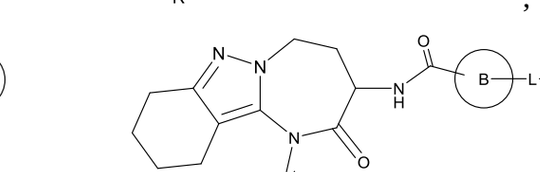
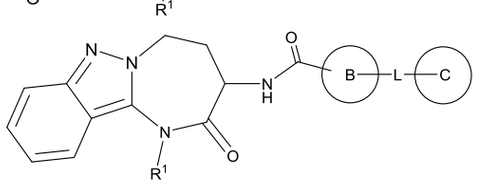
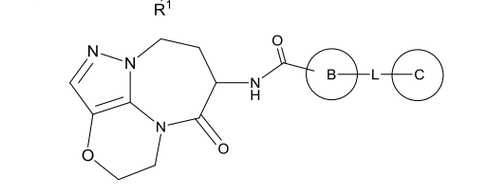
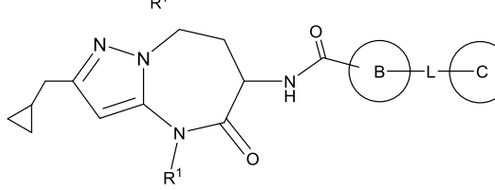
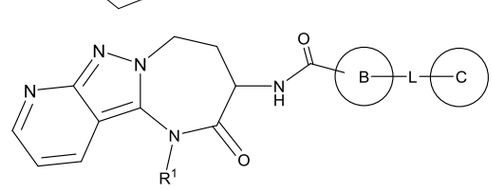
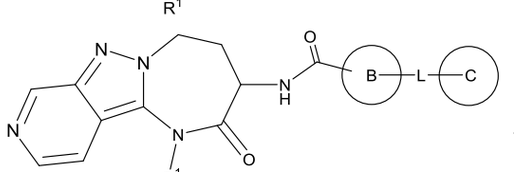
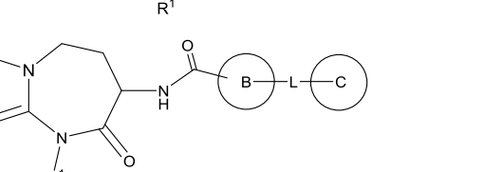
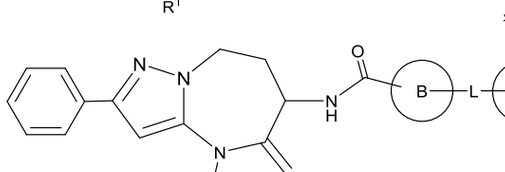
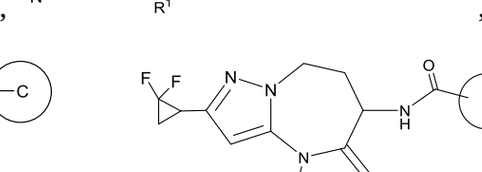
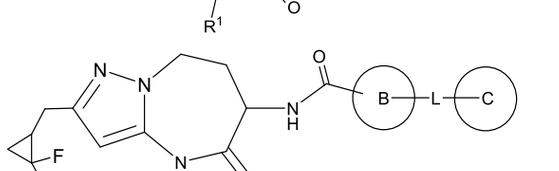
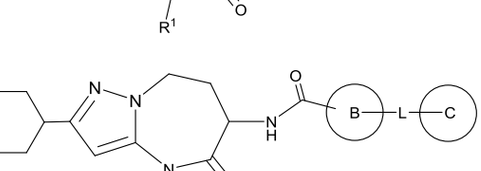
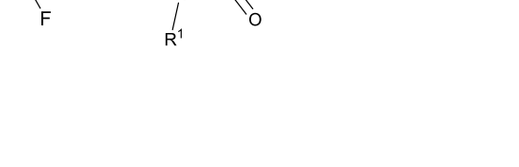
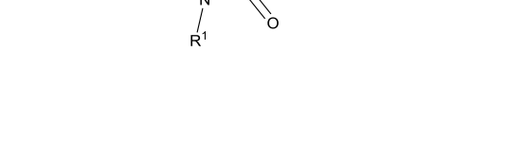

,

,

,

,

y

;

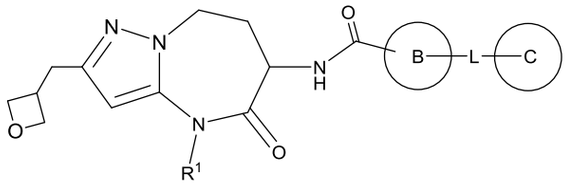
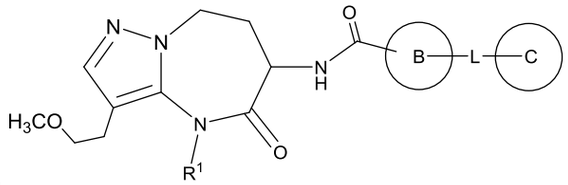
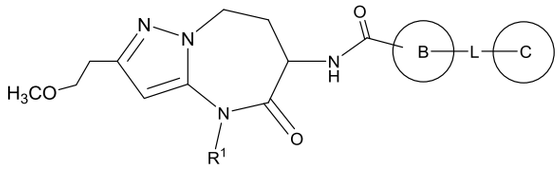
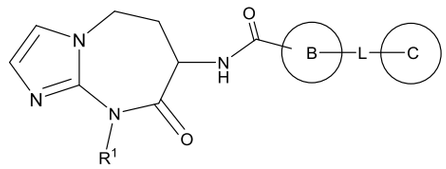
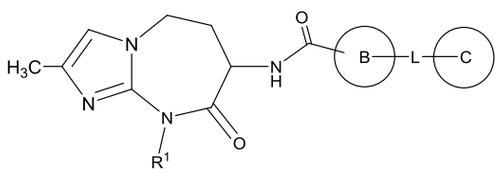
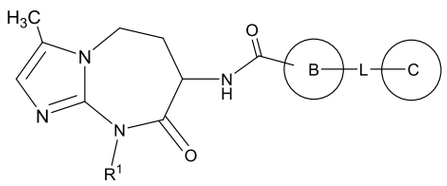
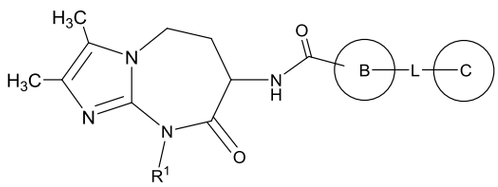
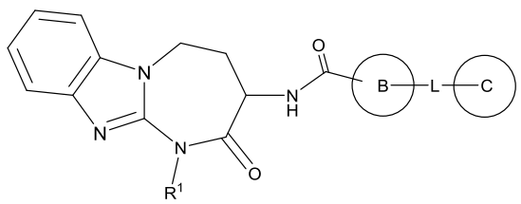
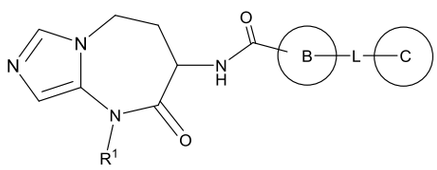
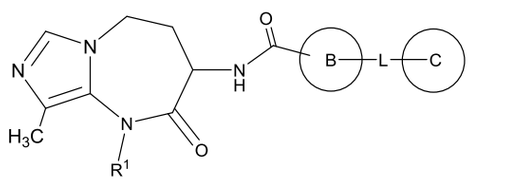
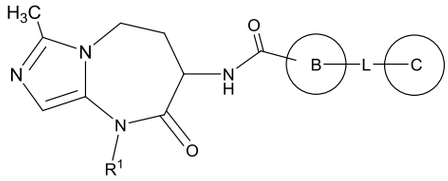
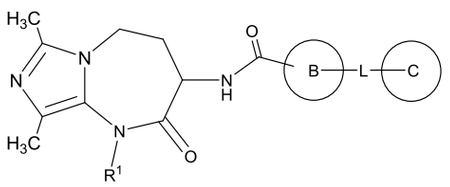
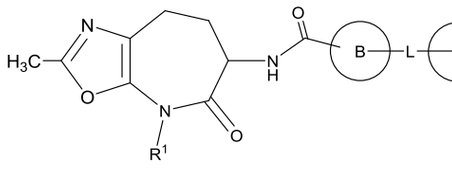
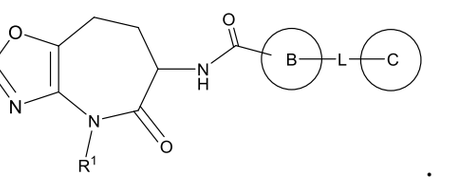
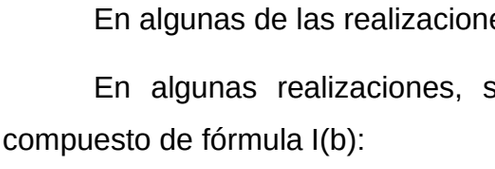
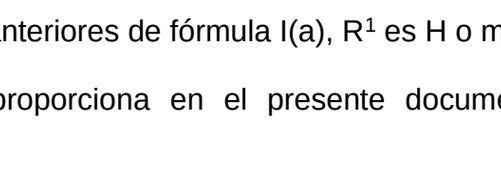
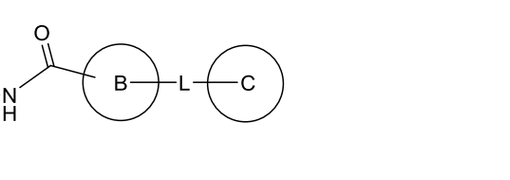
en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4)-alquilo C_1-C_2, fenilo, bencilo, heterociclilo C_4-C_6, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor) y CH_2-(heterociclilo C_4-C_6).

En algunas realizaciones, cada R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, $CH_2CH_2OCH_3$, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalquilo C_3-C_4 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_4), CH_2-(cicloalquilo C_3-C_4 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor) y CH_2-(heterociclilo C_4).

En algunas realizaciones de fórmula I(a), el compuesto es de una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:

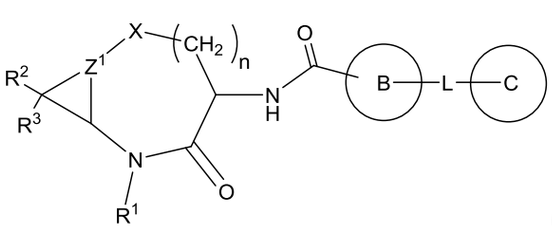

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

En algunas de las realizaciones anteriores de fórmula I(a), R^1 es H o metilo.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(b):


(I(b))

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, X, L, n, el anillo A, el anillo B y el anillo c son tal como se describen en el presente documento, en donde

Z^1 es CH; y

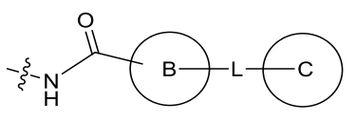
R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, CO_2(alquilo C_1-C_6), fenilo, bencilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -CH_2(cicloalquilo C_3-C_6) y -CH_2-(heterociclilo C_4-C_6); siempre que cuando cada uno de R^2 y R^3 son distintos de H o halo, uno tiene que ser alquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones de fórmula I(b), R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, flúor, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, CO_2(alquilo C_1-C_6), fenilo, bencilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -CH_2(cicloalquilo C_3-C_6) y -CH_2-(heterociclilo C_4-C_6); siempre que cuando cada uno de R^2 y R^3 son distintos de H o flúor, uno tiene que ser alquilo C_1-C_4.

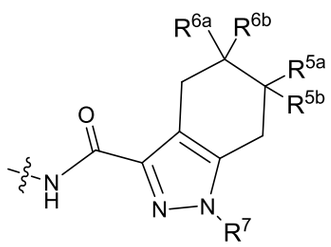
En algunas realizaciones de fórmula I(b), R^2 y R^3 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6.

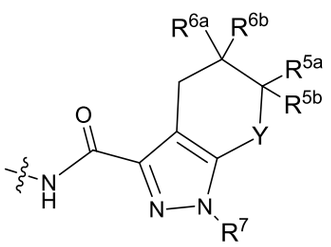
En algunas realizaciones de fórmula I(b), R^1 es H o metilo.

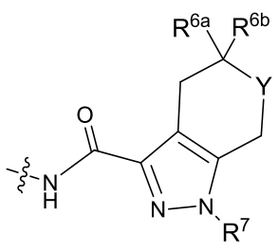
En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I: I(a) y I(b) en donde

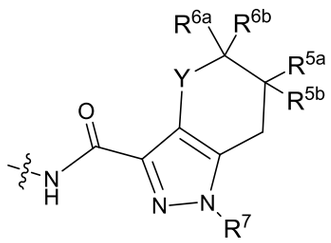


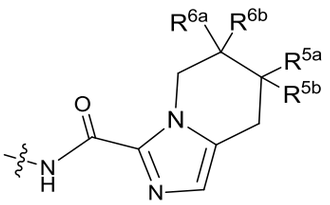
se selecciona entre el grupo que consiste en:

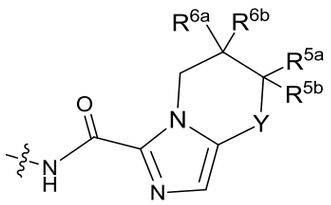


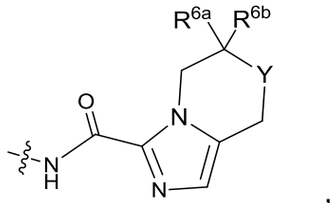
,


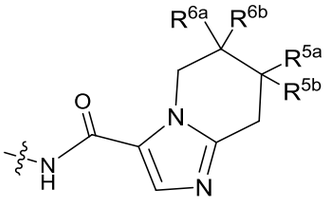
,


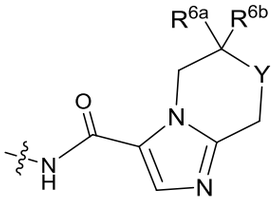
,


,


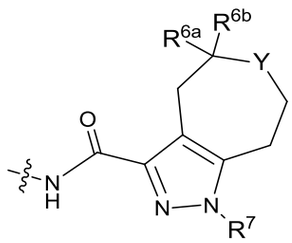
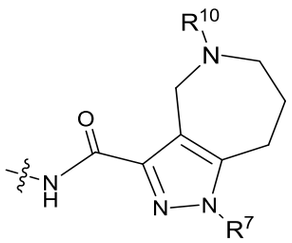
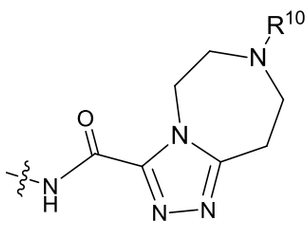
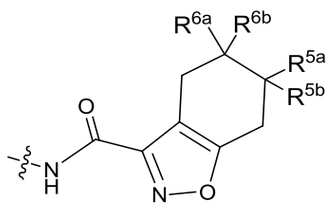
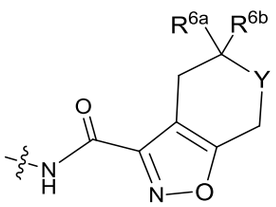
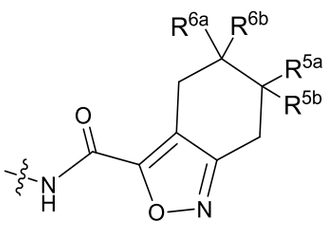
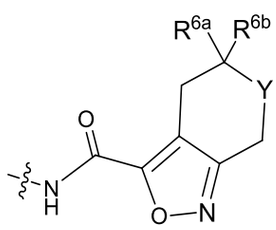
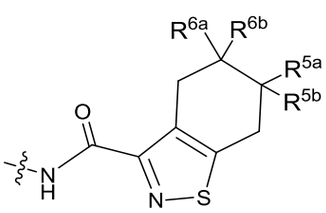
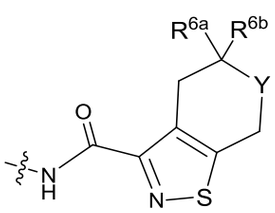
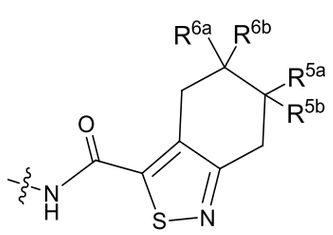
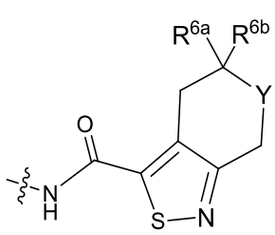
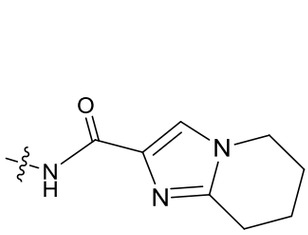
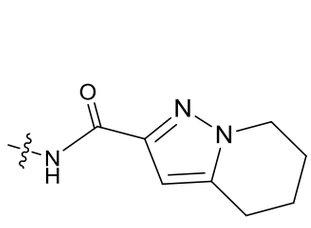
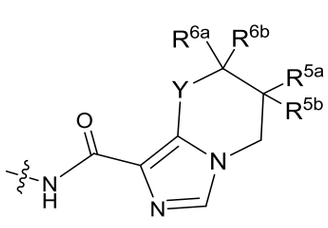
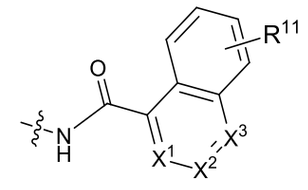
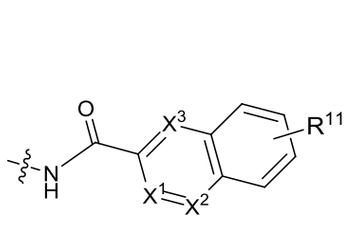
,


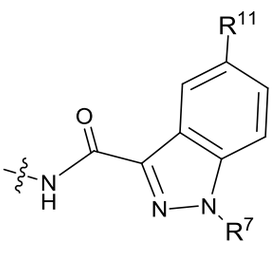
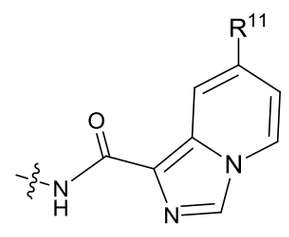
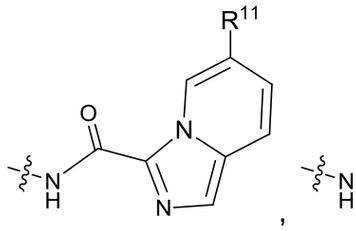
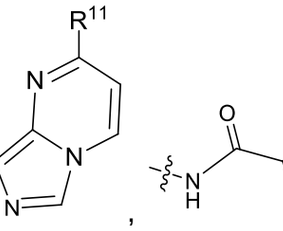
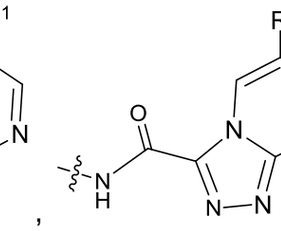
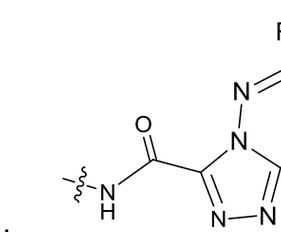
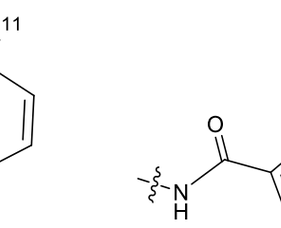
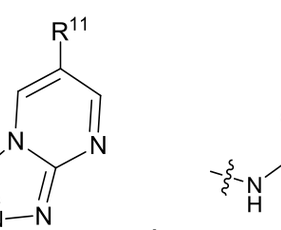
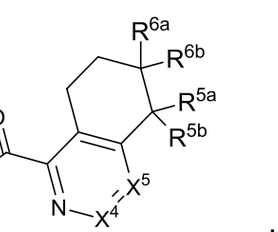
,


,


,


,

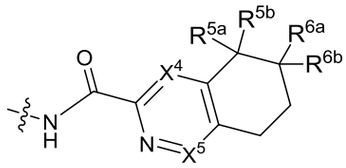
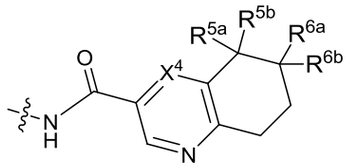
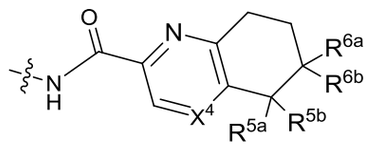
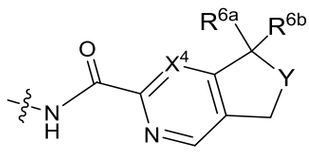
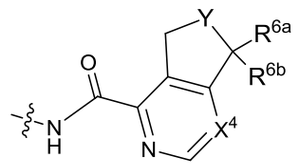
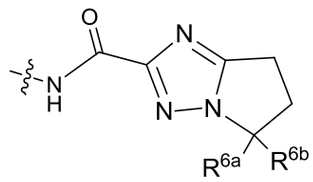
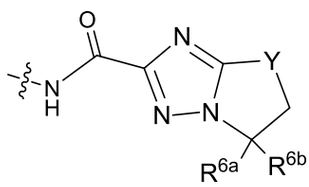
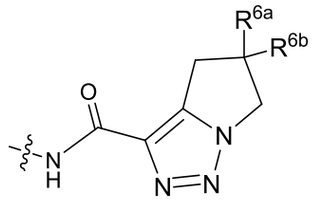
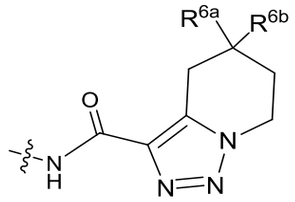
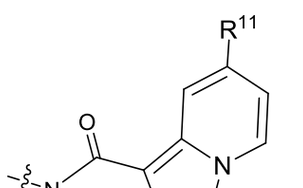
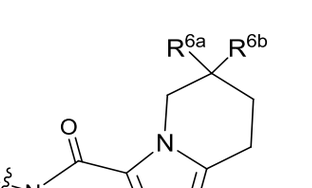
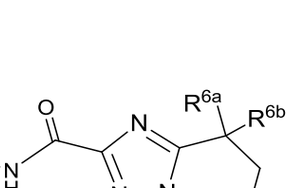
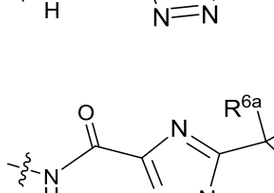
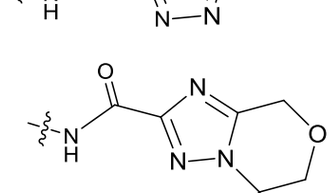
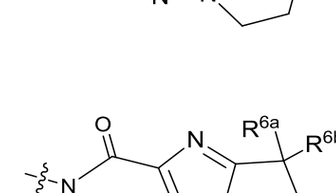
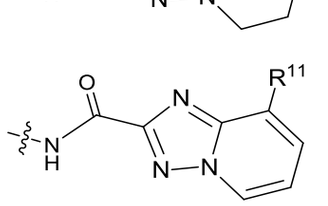
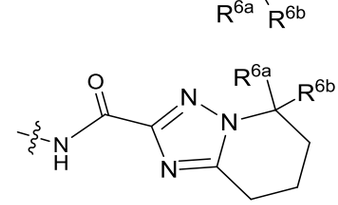
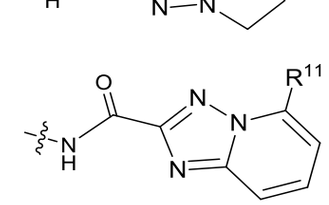
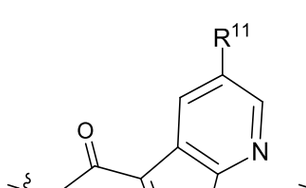
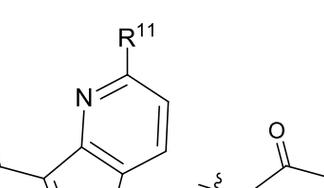
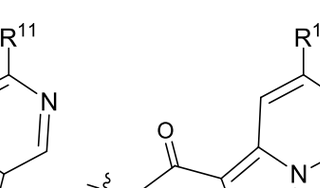
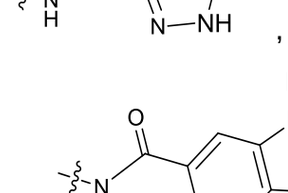
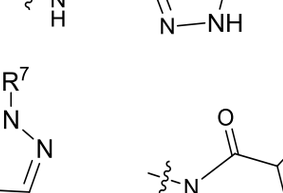
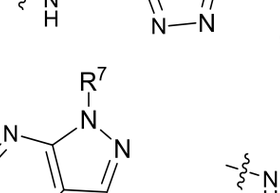
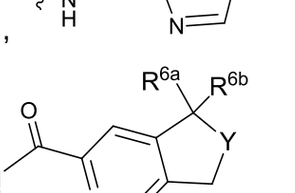
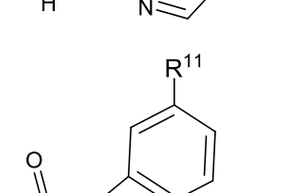
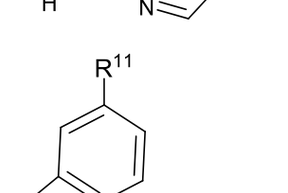
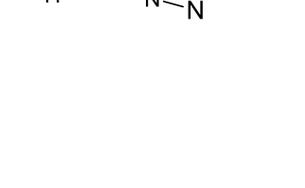
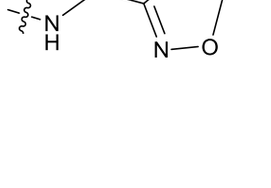
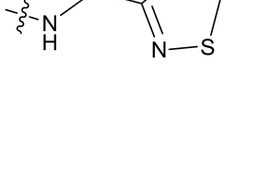

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

; en donde

Y se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, SO y SO_2;

X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente N o CH, en donde 1 o 2 de X^1, X^2 y X^3 es N;

X^4 y X^5 son cada uno independientemente N o CH;

R^{5a} y R^{5b}, se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, fenilo, bencilo, -CH_2(cicloalquilo C_3-C_6); y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde R^{5a} y R^{5b} junto con el carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos flúor o un cicloalcoxi de 4 a 5 miembros;

R^{6a} y R^{6b} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, fenilo, mono- o di-fluorofenilo, bencilo, -CH_2(cicloalquilo C_3-C_6) y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde $R^{6\,a}$ y R^{6b} junto con el carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos flúor o un cicloalcoxi de 4 a 5 miembros;

en donde cuando R^{5a} y R^{6a} son cada uno H, R^{5b} y R^{6b} pueden formar juntos un cicloalquilo de 3 o 4 miembros;

y en donde solo dos de R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} pueden ser distintos de H en cada caso;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_6 y cicloalcoxi C_4-C_6;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, fenilo y bencilo; y

R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4.

En algunas realizaciones y es O.

En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno H.

En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno H; y R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno H; R^{6a} es H; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo. En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno H; R^{6a} es H; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno H; R^{6a} es metilo; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4. En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{5b} son cada uno H; R^{6a} es metilo; y R^{6b} es fenilo.

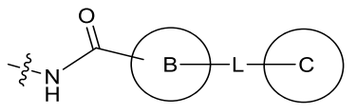
En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{6a} son cada uno H y R^{5b} y R^{6b} juntos forman ciclopropilo o ciclobutilo; e Y es O.

En algunas realizaciones, R^7 es H o metilo.

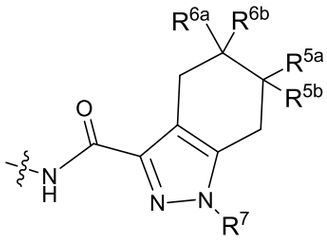
En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, fenilo y bencilo.

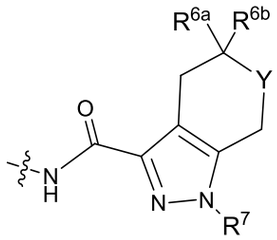
En algunas realizaciones, R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, metilo y trifluorometilo.

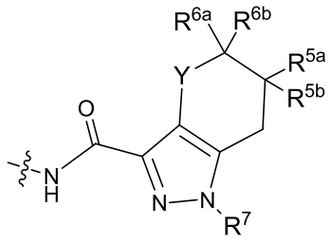
En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I: I(a) y I(b) en donde

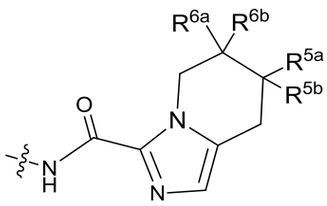


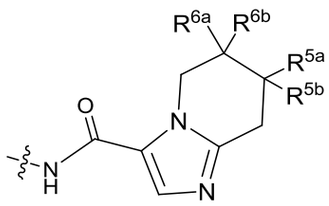
se selecciona entre el grupo que consiste en:

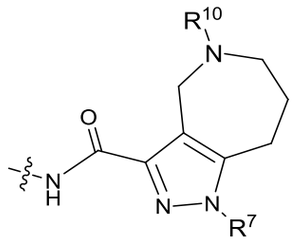


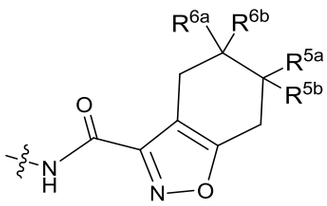
,


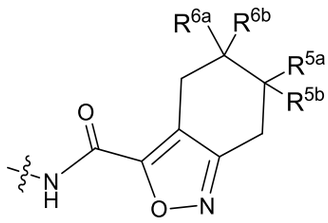
,


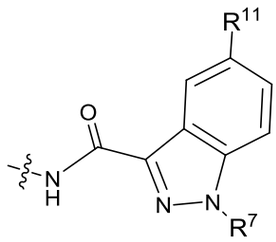
,


,


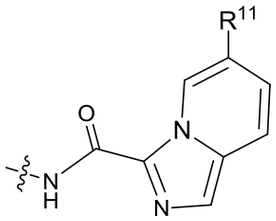
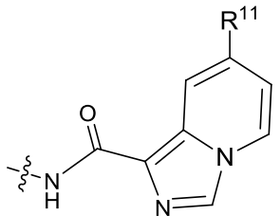
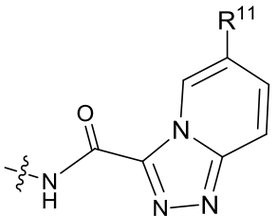
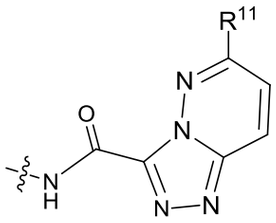
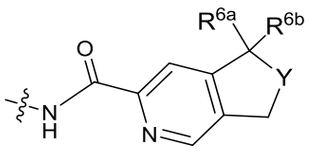
,


,


,


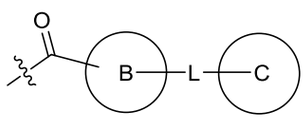
,


,

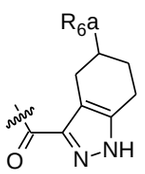
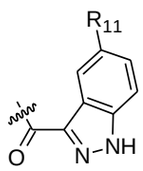
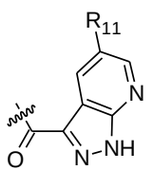
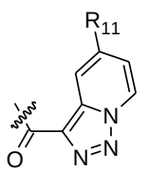
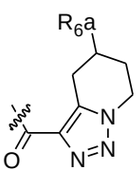
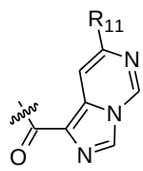






en donde R^{5b}, R^{5b}, $R^{6\,a}$, R^{6b}, R^{7}, R^{10} y R^{11} son como se han definido anteriormente; e Y es O.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I: I(a) y I(b) en donde

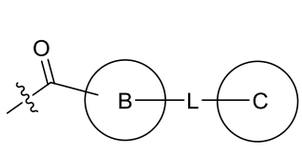
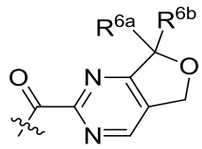


se selecciona entre el grupo que consiste en:

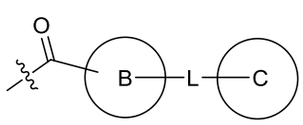
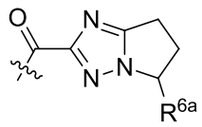
en donde R^{6a} y R^{11} son como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, $R^{6\,a}$ es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o fenilo. En algunas realizaciones, R^{11} es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o fenilo.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I: I(a) o I(b) en donde

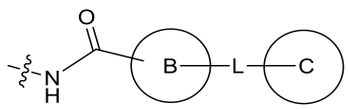
en donde R^{6a} y R^{6b} son como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, R^{6a} y R^{6b} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o fenilo; siempre que si no de R^{6a} y R^{6b} es fenilo, el otro es H. En algunas realizaciones, R^{6a} y R^{6b} juntos forman cicloalquilo C_3-C_6.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I: I(a) o I(b) en donde

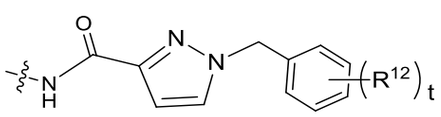
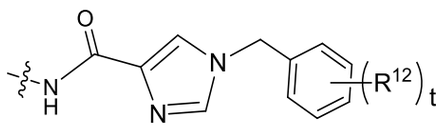
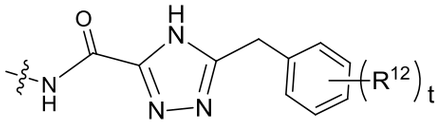
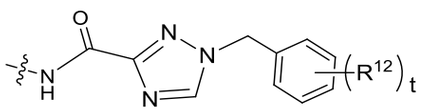
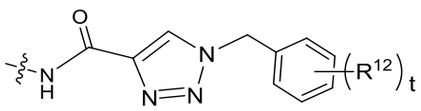
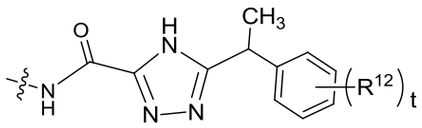
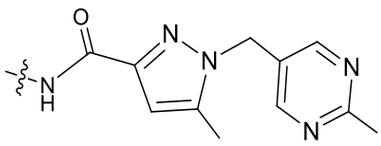

es


en donde R^{6a} es como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, R^{6a} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o fenilo. En algunas realizaciones, R^{6a} es fenilo.

En algunas realizaciones, siempre que en el presente documento es un compuesto de fórmula I(a) o I(b), en donde



se selecciona entre el grupo que consiste en:

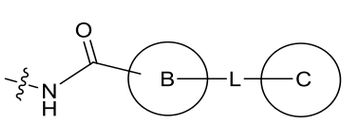
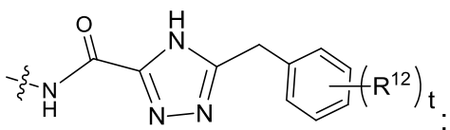

,

,

,

,

,

y

; en donde

R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y metilo; y

t es 0, 1 o 2.

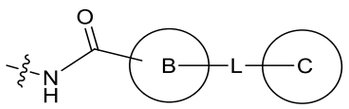
En algunas realizaciones, R^{12} es flúor y t es 1 o 2. En algunas realizaciones, t es 0.

En algunas realizaciones, siempre que en el presente documento es un compuesto de fórmula I(a) o I(b), en donde

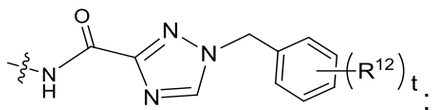

es

;

en donde R^{12} y t son tal como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, cada R^{12} se selecciona entre flúor y cloro. En algunas realizaciones, cada R^{12} es F y t es 1 o 2.

En algunas realizaciones, siempre que en el presente documento es un compuesto de fórmula I(a) o I(b), en donde



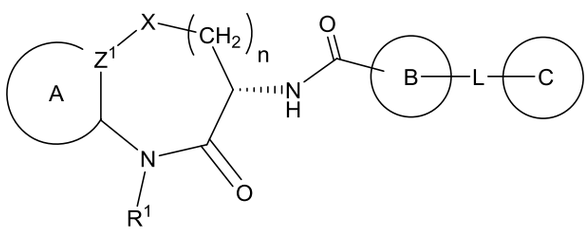
es



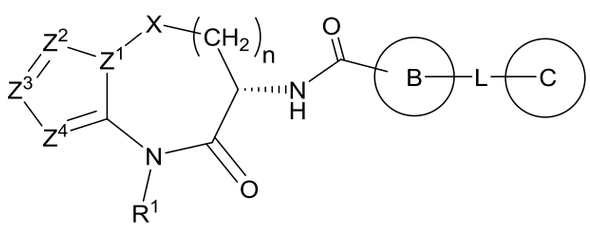
;

en donde R^{12} y t son tal como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, cada R^{12} se selecciona entre flúor y cloro. En algunas realizaciones, cada R^{12} es F y t es 1 o 2.

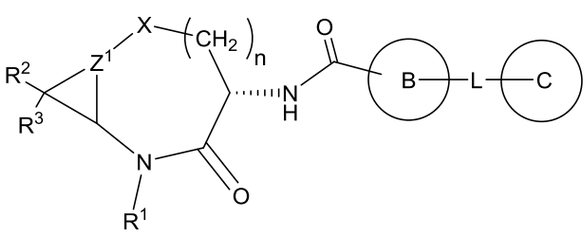
También se proporcionan en el presente documento esetereoisómeros específicos de los compuestos de cada una de las realizaciones anteriores de las fórmulas I, I(a) y I(b):



(I)



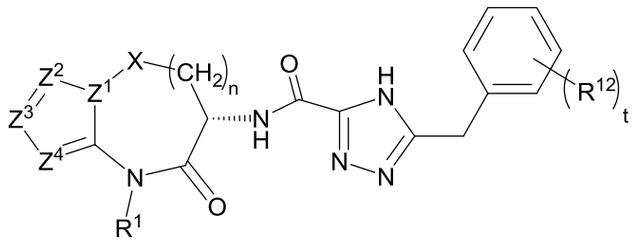
(I(a))



(I(b))

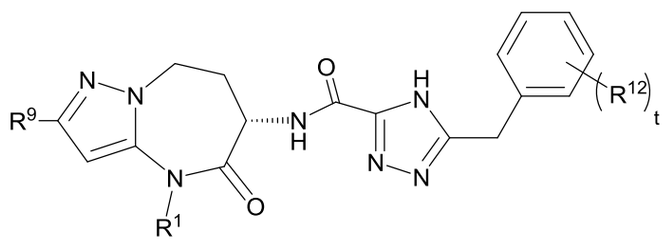
y cada uno de los sustituyentes son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



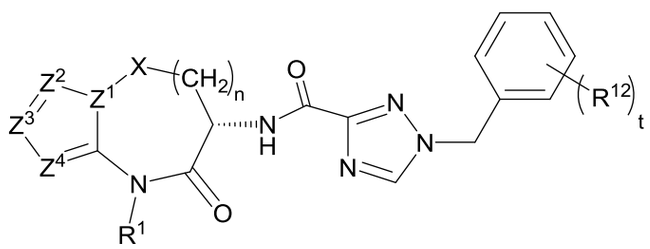
en donde cada uno de los sustituyentes son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



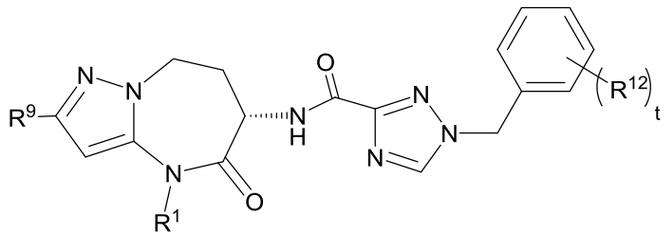
en donde R^1 es H, metilo o etilo; R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4)-alquilo C_1-C_2, fenilo y bencilo; R^{12} es F o Cl; y t es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, R^1 es metilo; R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor; R^{12} es F; y t es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



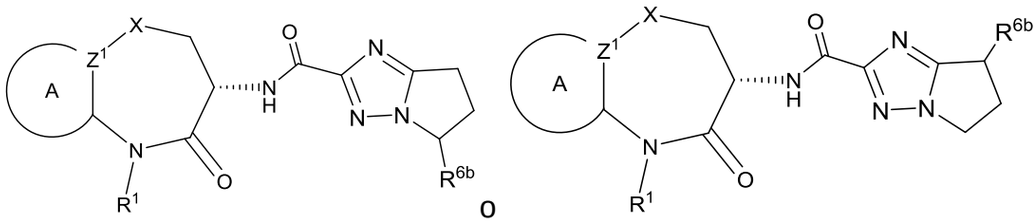
en donde cada uno de los sustituyentes son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



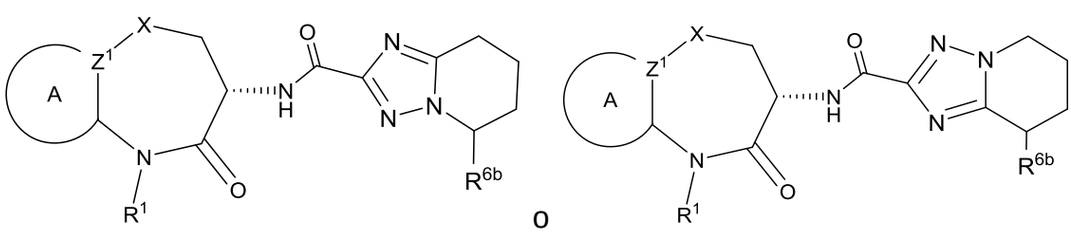
en donde R^1 es H, metilo o etilo; R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4)-alquilo C_1-C_2, fenilo y bencilo; R^{12} es F o Cl; y t es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, R^1 es metilo; R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor; R^{12} es F; y t es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



en donde R^1, el anillo A, Z^1, X y R^{6b} son como se han definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo.

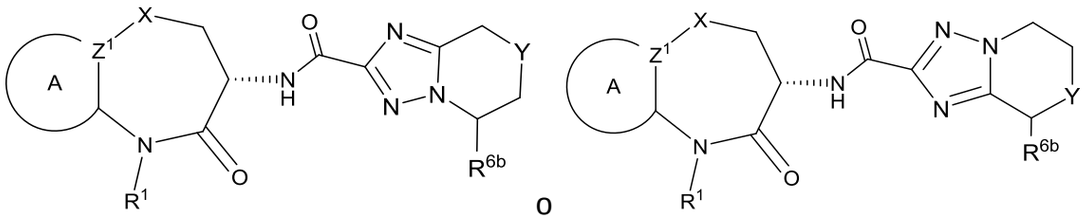
En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



en donde R^1, el anillo A, Z^1, X y R^{6b} son como se han definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es como se ha definido en el presente

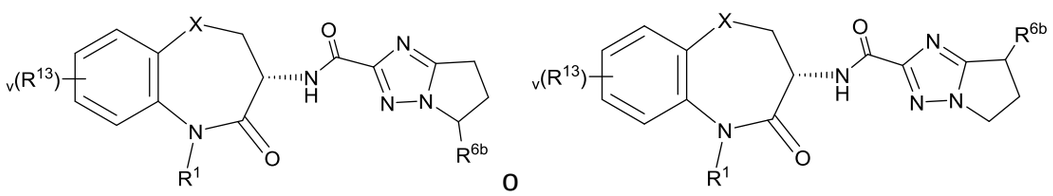
documento. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



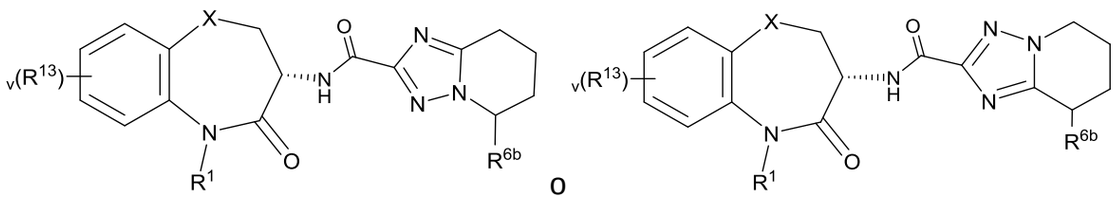
en donde R^1, el anillo A, Z^1, X y R^{6b} son como se han definido en el presente documento, e Y es NH u O. En algunas realizaciones, R^1 es H, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



en donde cada R^{13} es halo o alquilo C_1-C_4, v es 0 a 2; y R^1, X y R^{6b} son como se han definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; X es CH_2 u O; y R^{6b} es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo. En algunas realizaciones, cada R^{13} es F o metilo.

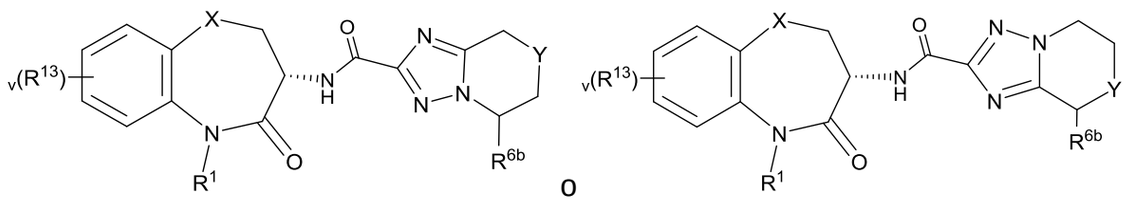
En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



o

en donde cada R^{13} es halo o alquilo C_1-C_4, v es 0 a 2; y R^1, X y R^{6b} son como se han definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; X es CH_2 u O; y R^{6b} es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo. En algunas realizaciones, cada R^{13} es F o metilo.

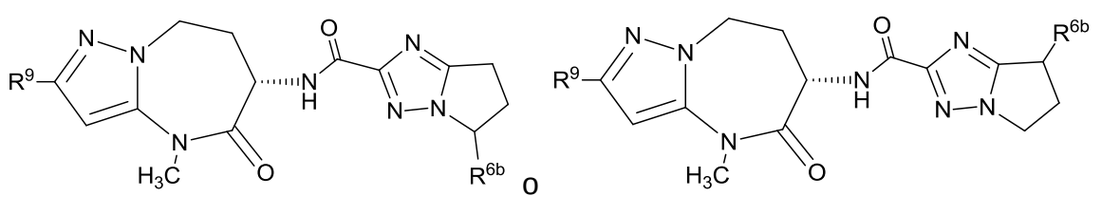
En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



o

en donde cada R^{13} es halo o alquilo C_1-C_4, v es 0 a 2; Y es NH u O; y R^1, X y R^{6b} son como se han definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; X es CH_2 u O; y R^{6b} es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo. En algunas realizaciones, cada R^{13} es F o metilo.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:

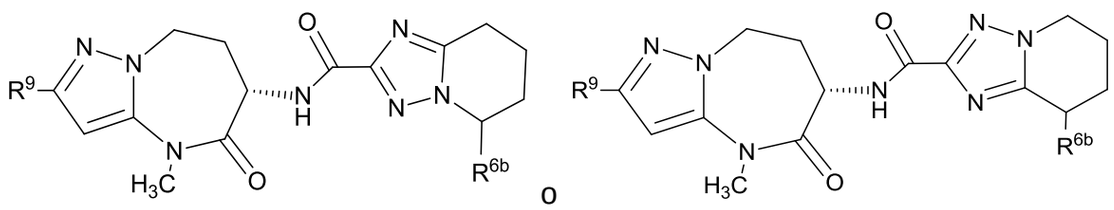


o

en donde R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4)-alquilo C_1-C_2, fenilo y bencilo; y R^{6b} es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^9 es H, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo opcionalmente sustituido con 1

a 4 sustituyentes opcionalmente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, ciano, fenilo, bencilo, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6) y CH_2CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6). En algunas realizaciones, R^9 es H, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, fenilo, fluorofenilo o di-fluorofenilo.

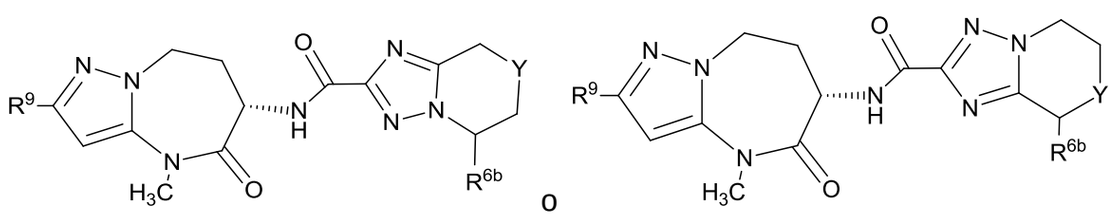
En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



o

en donde R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4)-alquilo C_1-C_2, fenilo y bencilo; y R^{6b} es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^9 es H, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes opcionalmente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, ciano, fenilo, bencilo, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6) y CH_2CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6). En algunas realizaciones, R^9 es H, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, fenilo, fluorofenilo o di-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I(a) de fórmula:



o

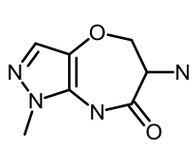
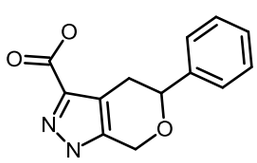
en donde Y es NH u O; R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4)-alquilo C_1-C_2, fenilo y bencilo; y R^{6b} es como se ha definido en el presente documento. En algunas realizaciones, R^9 es H, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes opcionalmente seleccionados entre el grupo que

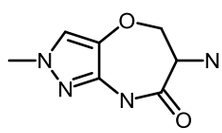
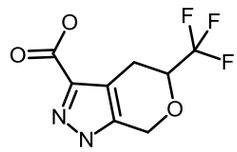
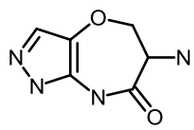
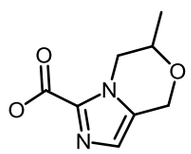
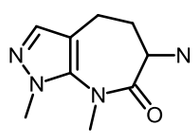
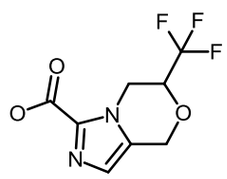
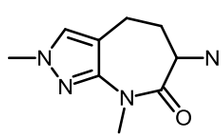
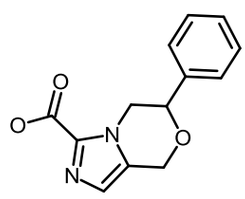
consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_6, ciano, fenilo, bencilo, CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6) y CH_2CH_2-(cicloalquilo C_3-C_6). En algunas realizaciones, R^9 es H, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6; y R^{6b} es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, fenilo, fluorofenilo o di-fluorofenilo.

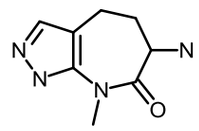
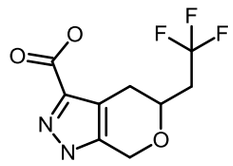
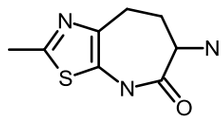
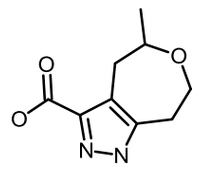
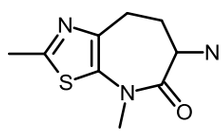
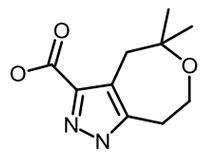
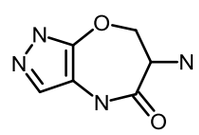
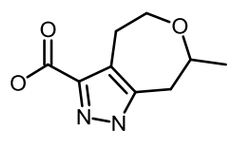
También se proporcionan en el presente documento realizaciones correspondientes a cada una de aquellas descritas anteriormente, en donde cada sustituyente está sin sustituir a menos que se proporcione explícitamente en la realización.

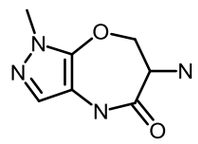
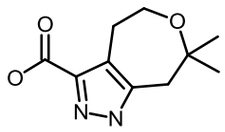
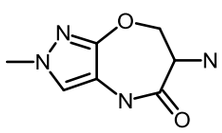
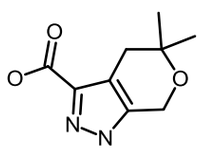
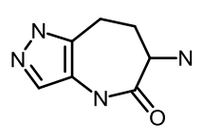
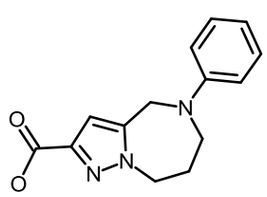
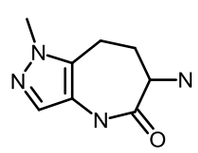
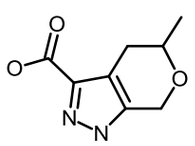
Los compuestos particulares de fórmulas I, I(a), I(b) y II (en lo sucesivo citados colectivamente como “fórmula I”) incluyen los siguientes, en donde cada compuesto es el resultado de una condensación entre una amina "de la izquierda" (amina LHS) de la tabla A y un ácido carboxílico "de la derecha" (ácido RHS) de la tabla A para formar una amida de fórmula I. Por simplicidad, no se muestran los hidrógenos- Todas las posibles combinaciones de una amina LHS con un ácido RHS se contemplan dentro del alcance de la invención.

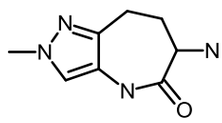
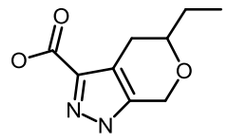
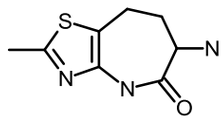
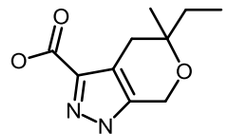
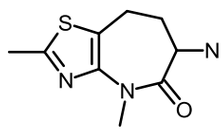
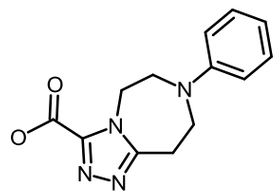
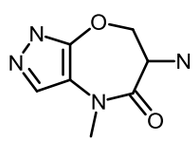
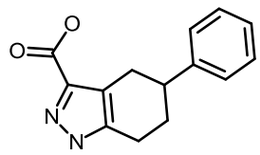
Tabla A

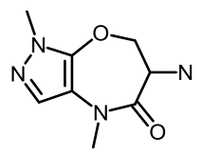
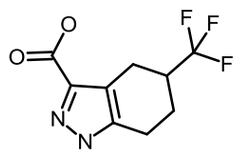
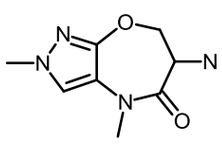
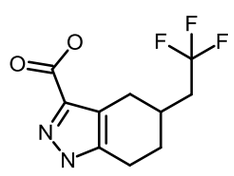
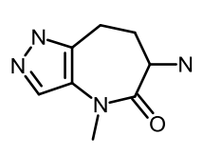
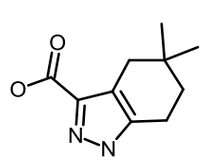
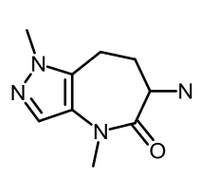
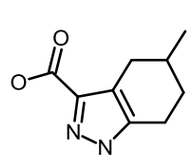
Amina LHS		**Ácido RHS**	
1			1

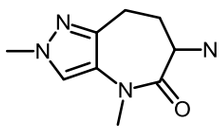
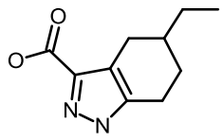
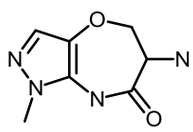
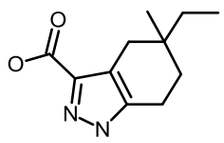
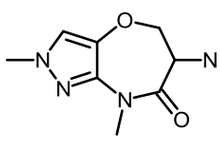
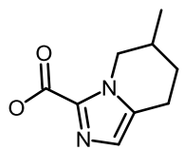
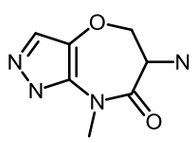
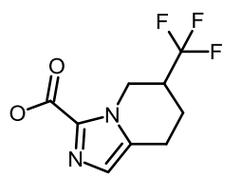
Amina LHS		Ácido RHS	
2			2
3			3
4			4
5			5

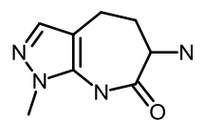
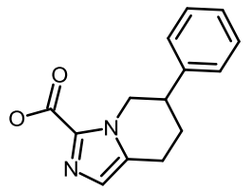
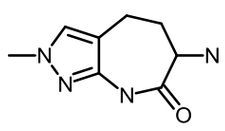
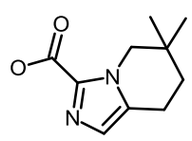
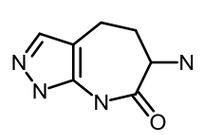
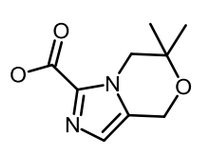
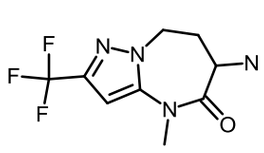
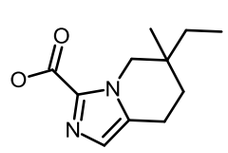
Amina LHS		Ácido RHS	
6			6
7			7
8			8
9			9

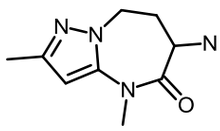
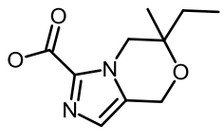
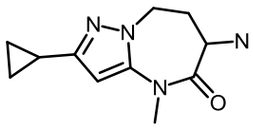
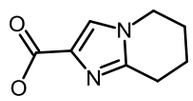
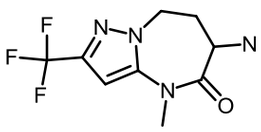
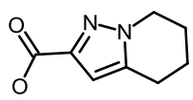
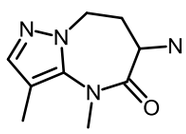
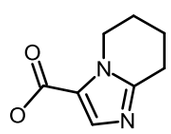
Amina LHS		Ácido RHS	
10			10
11			11
12			12
13			13

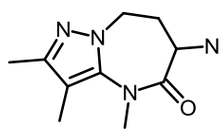
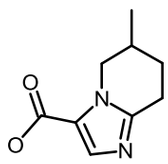
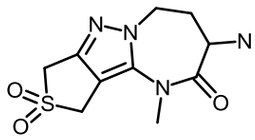
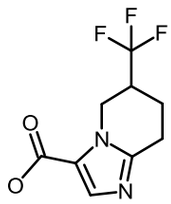
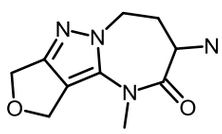
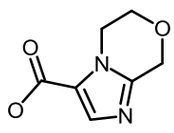
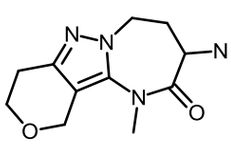
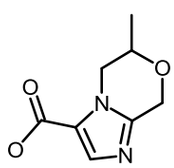
Amina LHS		Ácido RHS	
14			14
15			15
16			16
17			17

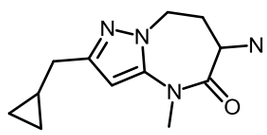
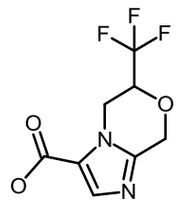
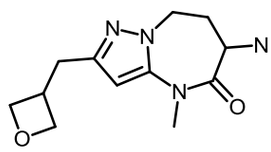
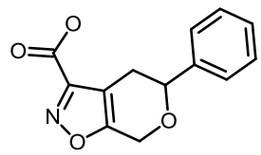
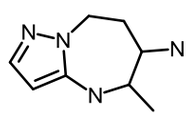
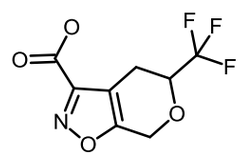
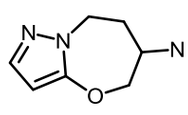
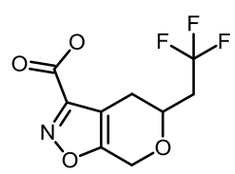
Amina LHS		Ácido RHS	
18			18
19			19
20			20
21			21

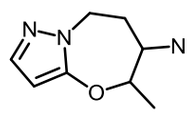
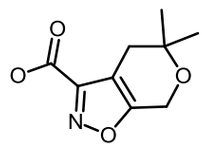
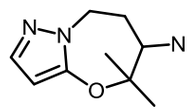
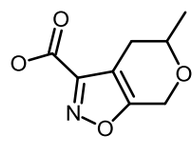
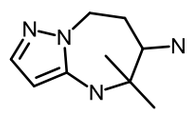
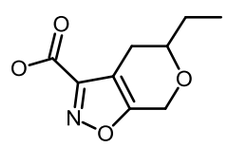
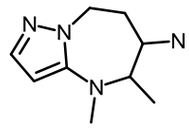
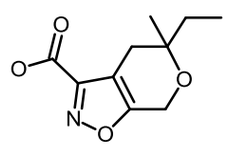
Amina LHS		Ácido RHS	
22			22
23			23
24			24
25			25

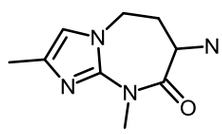
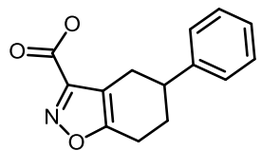
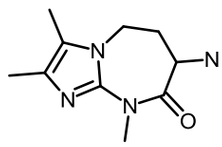
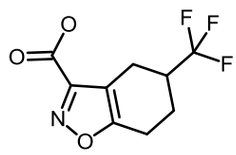
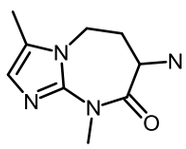
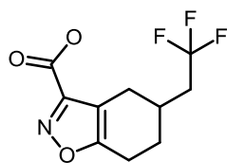
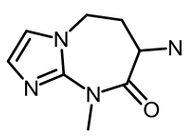
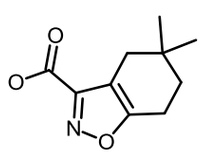
Amina LHS		Ácido RHS	
26			26
27			27
28			28
29			29

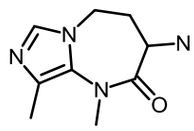
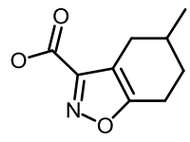
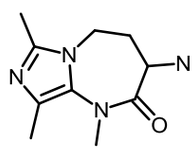
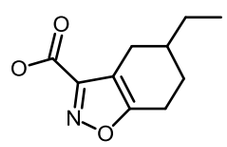
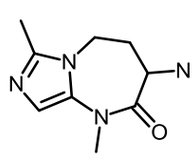
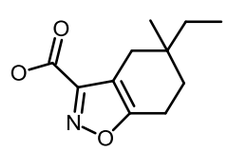
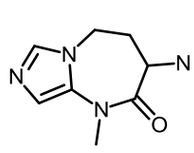
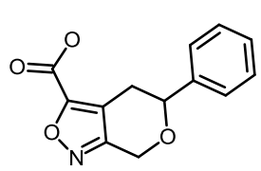
Amina LHS		Ácido RHS	
30			30
31			31
32			32
33			33

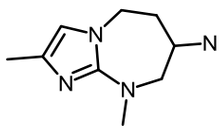
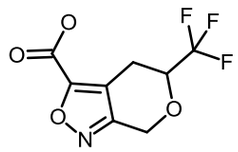
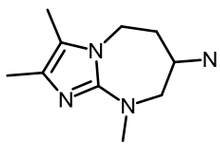
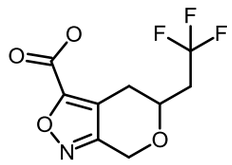
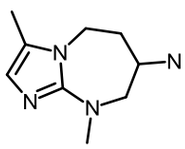
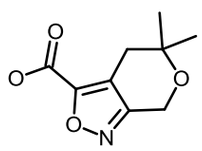
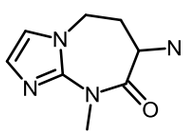
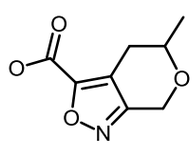
Amina LHS		Ácido RHS	
34			34
35			35
36			36
37			37

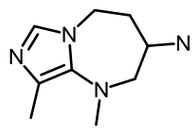
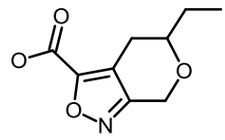
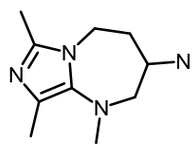
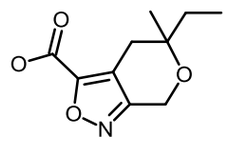
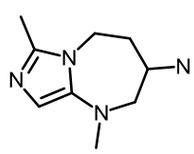
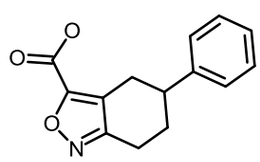
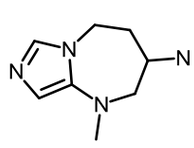
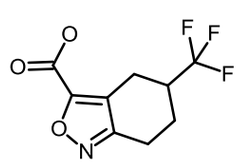
Amina LHS		Ácido RHS	
38			38
39			39
40			40
41			41

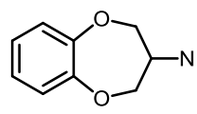
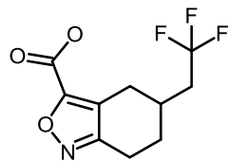
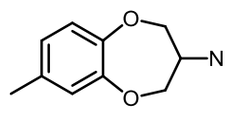
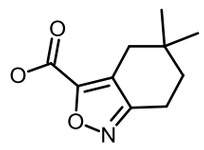
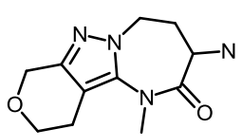
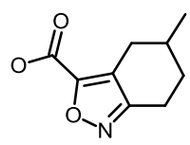
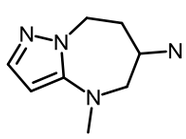
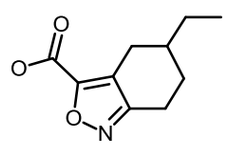
Amina LHS		Ácido RHS	
42			42
43			43
44			44
45			45

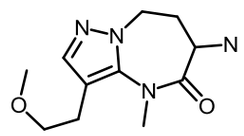
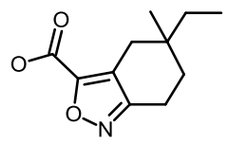
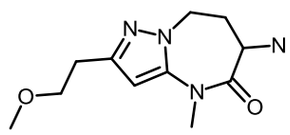
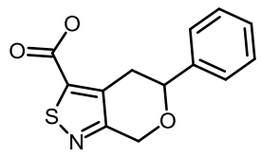
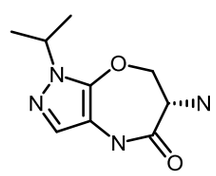
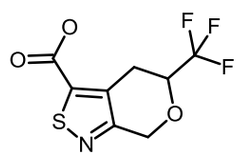
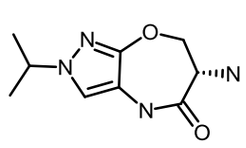
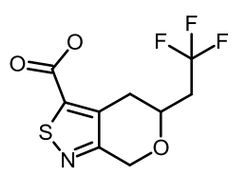
Amina LHS		Ácido RHS	
46			46
47			47
48			48
49			49

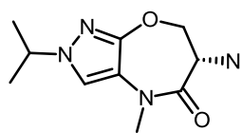
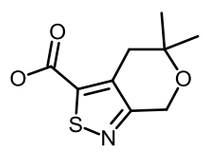
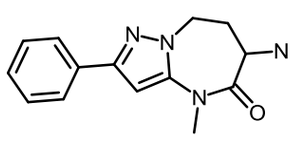
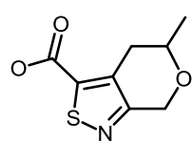
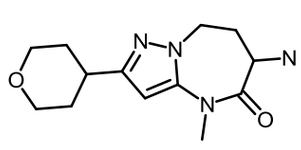
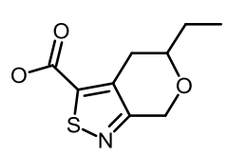
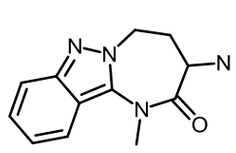
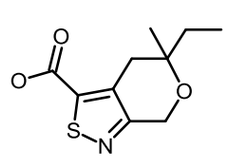
Amina LHS		Ácido RHS	
50			50
51			51
52			52
53			53

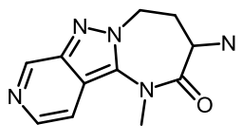
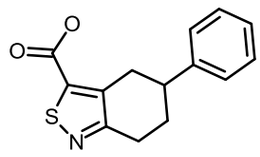
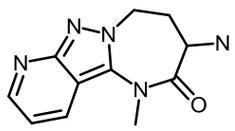
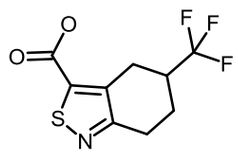
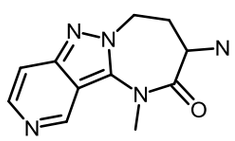
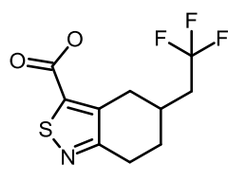
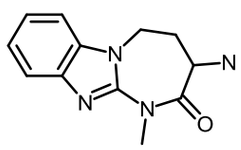
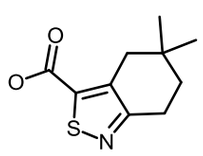
Amina LHS		Ácido RHS	
54			54
55			55
56			56
57			57

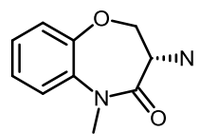
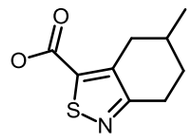
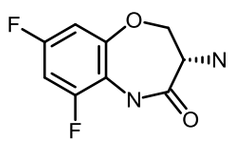
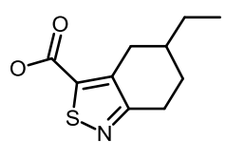
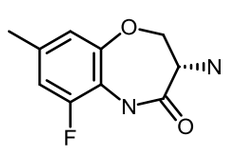
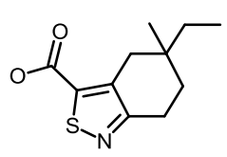
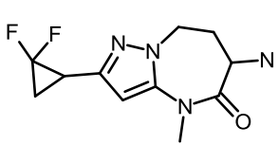
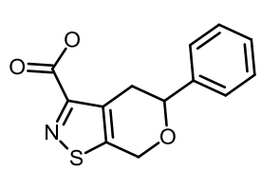
Amina LHS		Ácido RHS	
58			58
59			59
60			60
61			61

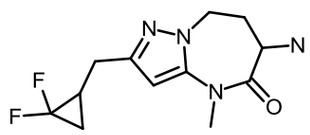
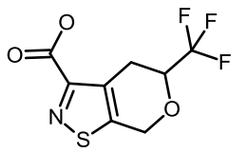
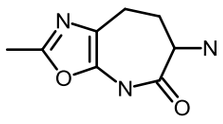
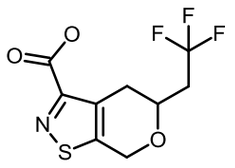
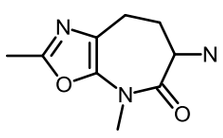
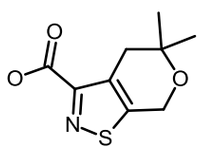
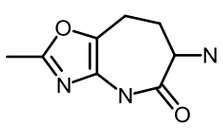
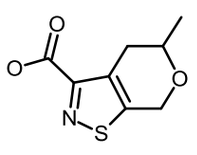
Amina LHS		Ácido RHS	
62			62
63			63
64			64
65			65

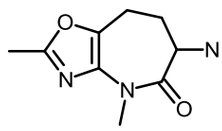
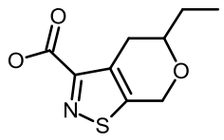
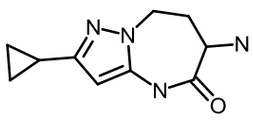
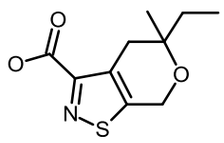
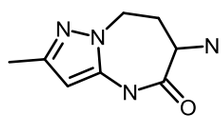
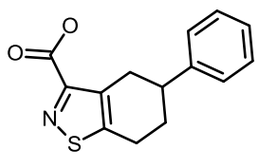
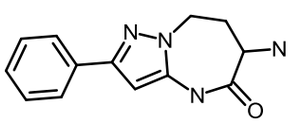
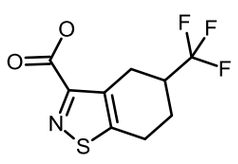
Amina LHS		Ácido RHS	
66			66
67			67
68			68
69			69

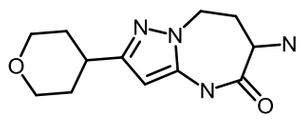
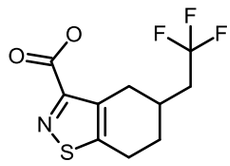
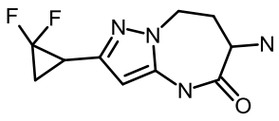
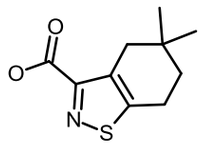
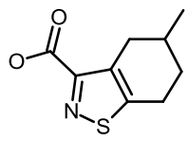
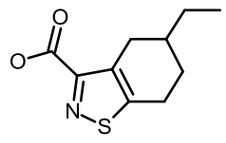
Amina LHS		Ácido RHS	
70			70
71			71
72			72
73			73

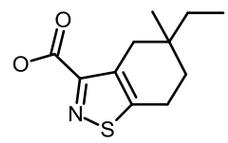
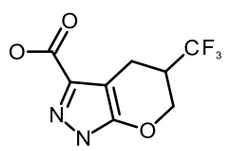
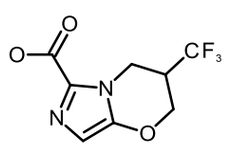
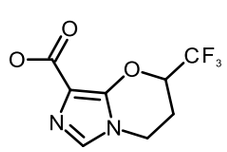
Amina LHS		Ácido RHS	
74			74
75			75
76			76
77			77

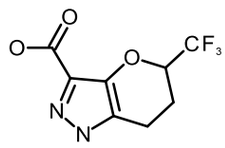
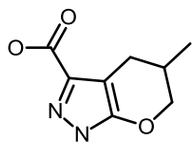
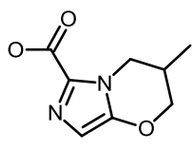
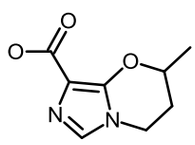
Amina LHS		Ácido RHS	
78			78
79			79
80			80
81			81

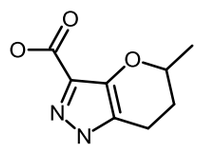
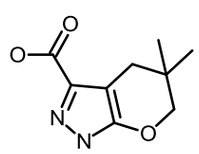
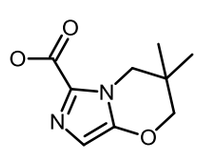
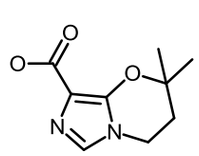
Amina LHS		Ácido RHS	
82			82
83			83
84			84
85			85

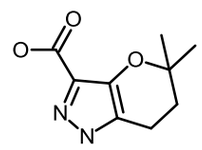
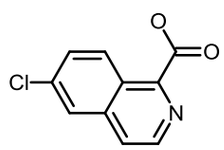
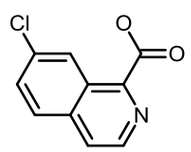
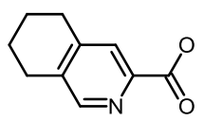
Amina LHS		Ácido RHS	
86			86
87			87
88			88
89			89

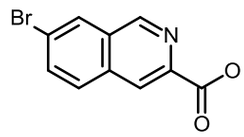
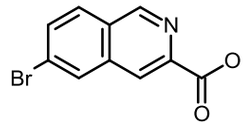
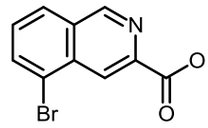
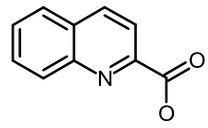
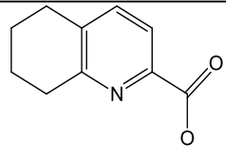
Amina LHS		Ácido RHS	
90			90
91			91
			92
			93

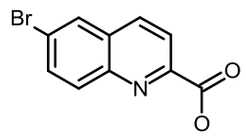
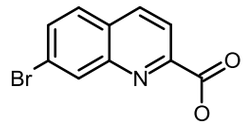
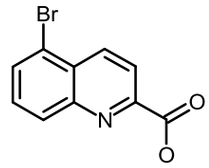
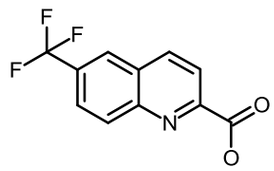
Amina LHS		Ácido RHS	
			94
			95
			96
			97

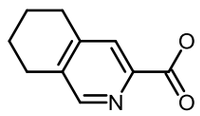
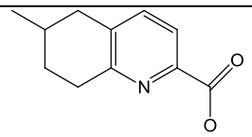
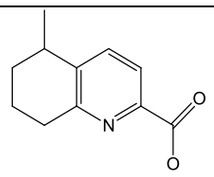
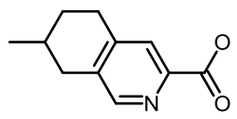
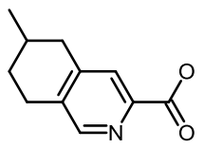
Amina LHS		Ácido RHS	
			98
			99
			100
			101

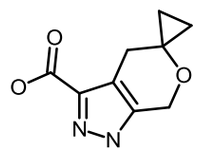
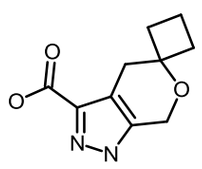
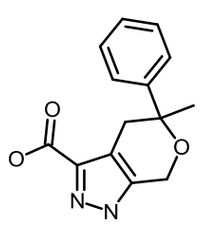
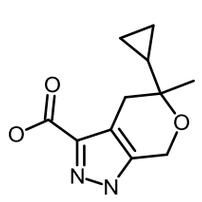
Amina LHS		Ácido RHS	
			102
			103
			104
			105

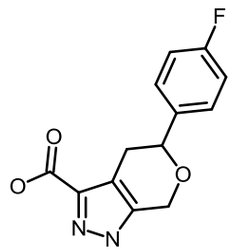
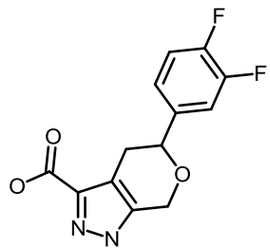
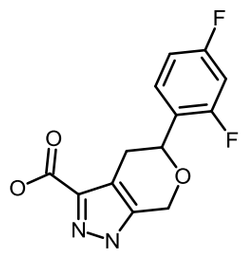
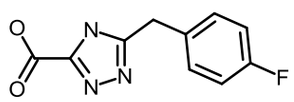
Amina LHS		Ácido RHS	
			106
			107
			108
			109

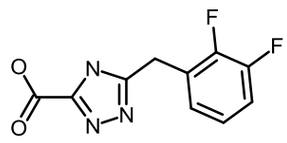
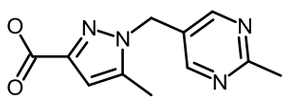
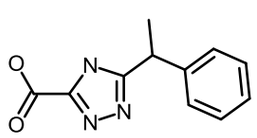
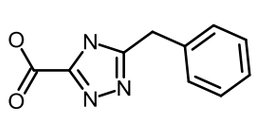
Amina LHS		Ácido RHS	
			110
			111
			112
			113
			114

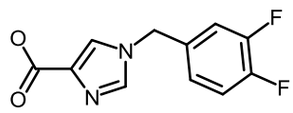
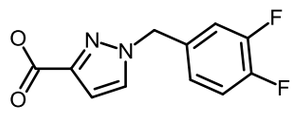
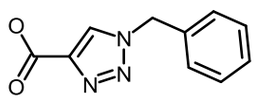
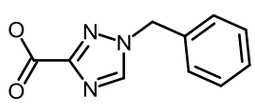
Amina LHS		Ácido RHS	
			115
			116
			117
			118

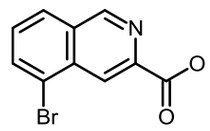
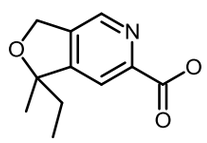
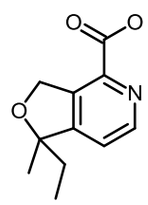
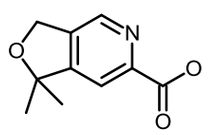
Amina LHS		Ácido RHS	
			119
			120
			121
			122
			123

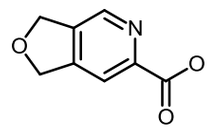
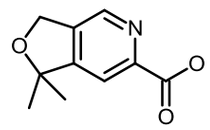
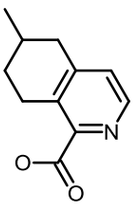
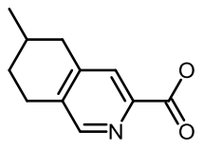
Amina LHS		Ácido RHS	
			124
			125
			126
			127

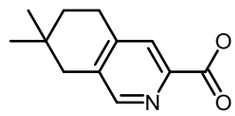
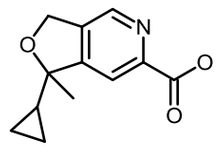
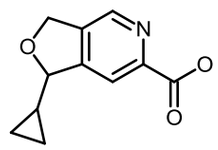
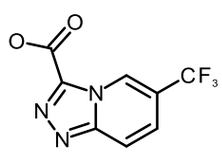
Amina LHS		Ácido RHS	
			128
			129
			130
			131

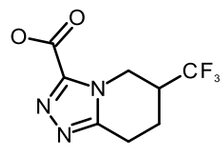
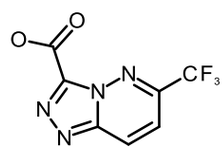
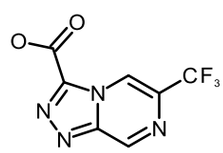
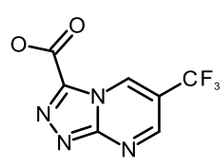
Amina LHS		Ácido RHS	
			132
			133
			134
			135

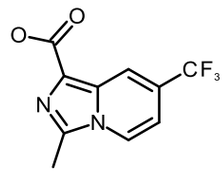
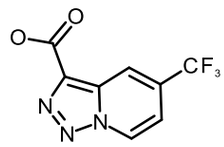
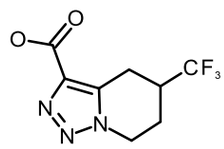
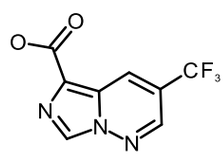
Amina LHS		Ácido RHS	
			136
			137
			138
			139

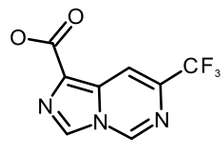
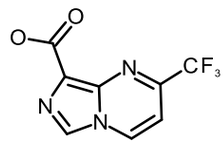
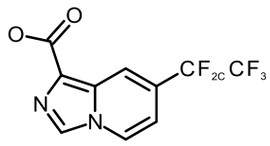
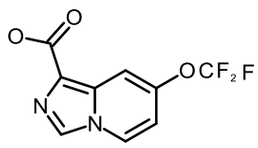
Amina LHS		Ácido RHS	
			140
			141
			142
			143

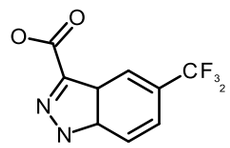
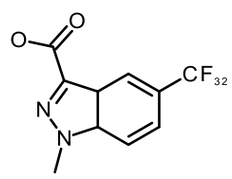
Amina LHS		Ácido RHS	
			144
			145
			146
			147

Amina LHS		Ácido RHS	
			148
			149
			150
			151

Amina LHS		Ácido RHS	
			152
			153
			154
			155

Amina LHS		Ácido RHS	
			156
			157
			158
			159

Amina LHS		Ácido RHS	
			160
			161
			162
			163

Amina LHS		Ácido RHS	
			164
			165

En una realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I seleccionado entre el grupo que consiste en:

5a-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1',4',5',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,6'-indazol]-3'-carboxamida;

5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carboxamida;

5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,7-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-3-carboxamida;

6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(R)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-2-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,4,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida;

6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxamida;

1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

(S)-1,1-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5,5-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida;

(S)-6,6-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;

(S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

N-((S)-7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

5-(terc-butil)-N-((S)-7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida;

(S)-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida;

N-((S)-7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5a-metil-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamida;

(S)-6-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxamida;

(S)-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopropa[e]indazol-1-carboxamida;

(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopropa[e]indazol-1-carboxamida;

(R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(R)-5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

5-(terc-butil)-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida;

(R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

(R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida:

1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;

N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxamida; y

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida.

En una realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carboxamida;

5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,7-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(R)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,4,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

(S)-1,1-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;

(R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

N-((S)-7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

5-(terc-butil)-N-((S)-7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(R)-5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

5-(terc-butil)-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida;

5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida;

(R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;

(R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida;

1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;

N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxamida; y

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida.

En otra realización, en el presente documento se proporciona un compuesto seleccionado entre los compuestos de las tablas 1, 2, 3, 4 y 5 más adelante. En una realización, el compuesto es un compuesto de la tabla 1. En otra realización, el compuesto es un compuesto de la tabla 2.

En una realización, se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-(2,3-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

1-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-(perfluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4'H,6'H-spiro[ciclopentane-1,5'-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol]-3'-carboxamida;

(S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;

(S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida;

(S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida;

1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-thieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida;

1-bencil-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

1-bencil-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1,3]diazocin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(ciclopentilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(R)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

(S)-1-(ciclopentilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(ciclohexilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((S)-1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furan-3,1'-furo[3,4-c]piridin]-6'-carboxamida;

(S)-1-(4-clorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

6-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxamida;

(S)-1-etil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida;

5-(2,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

5-(2,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;

(S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;

(S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrothieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;

(S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-c]pirimidin-1-carboxamida;

(S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

1-ciclopropil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

1-(4-clorobencil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida;

(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,4'-piran]-6-carboxamida;

(S)-5-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-(2,5-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,3-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,4-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;

7-etil-7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;

1-(2,3-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

1-(2,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;

1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

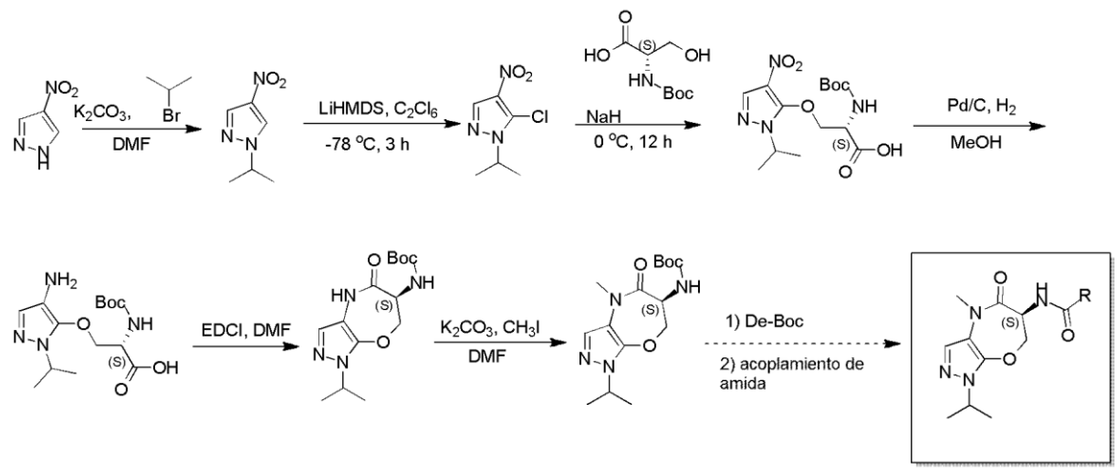
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; y

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

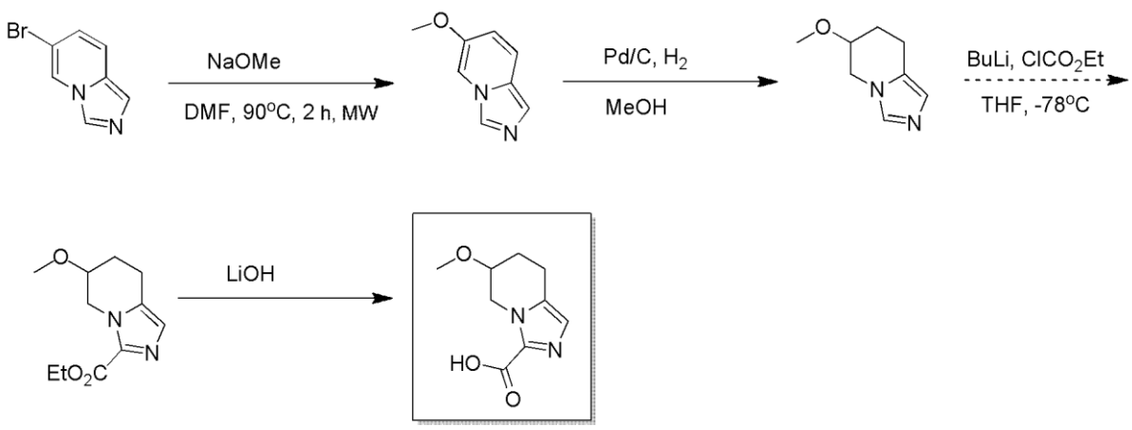
SÍNTESIS

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los procesos ilustrados en los esquemas a continuación o mediante métodos conocidos para los expertos habituales en la materia. El esquema 1 a continuación es un ejemplo de un método para preparar un compuesto de fórmula I, en donde "R" representa el bloque de construcción "de la derecha" derivado de los productos intermedios de ácido carboxílico de los esquemas 2-14 y 26-35 (cuando L de la fórmula I está ausente) o es tal como se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2014/125444 (en donde L está presente). Los esquemas 15-25 muestran métodos ilustrativos para producir los bloques de construcción lactama "de la izquierda" de las fórmulas I, I(a) y I(b).

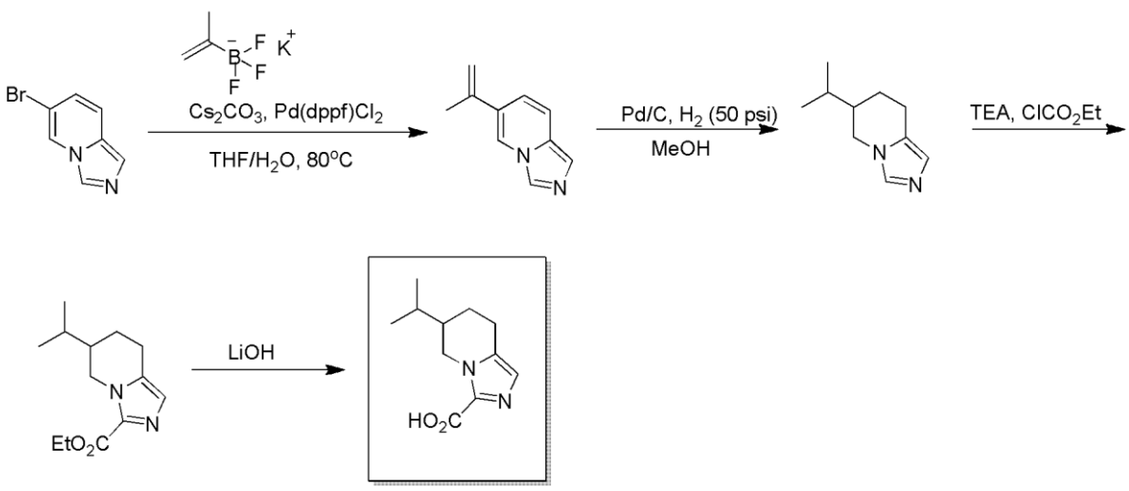
Esquema 1



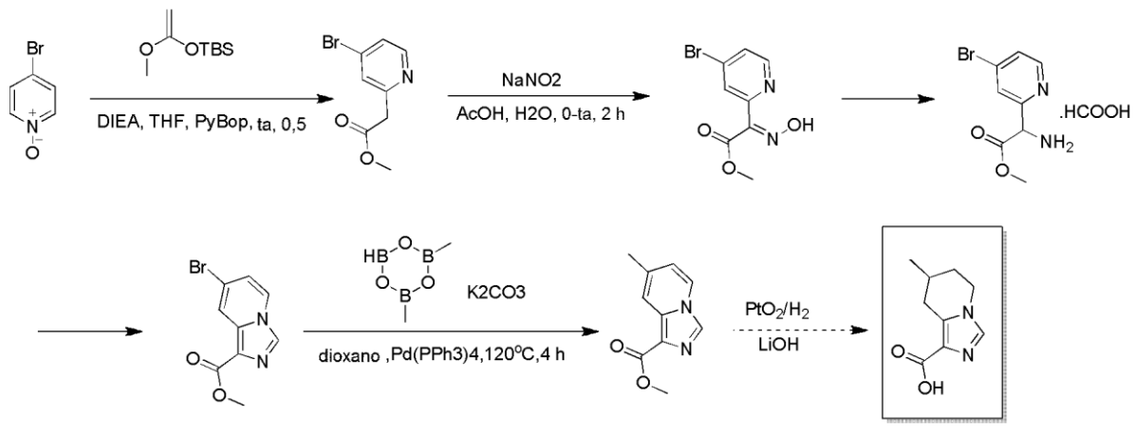
Esquema 2



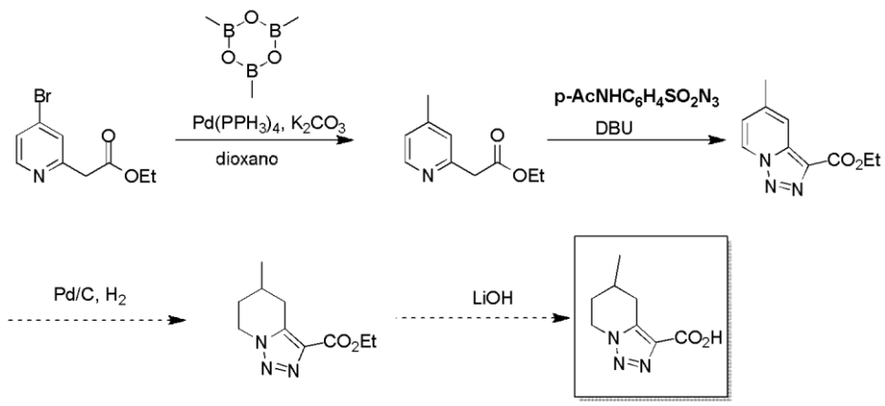
Esquema 3



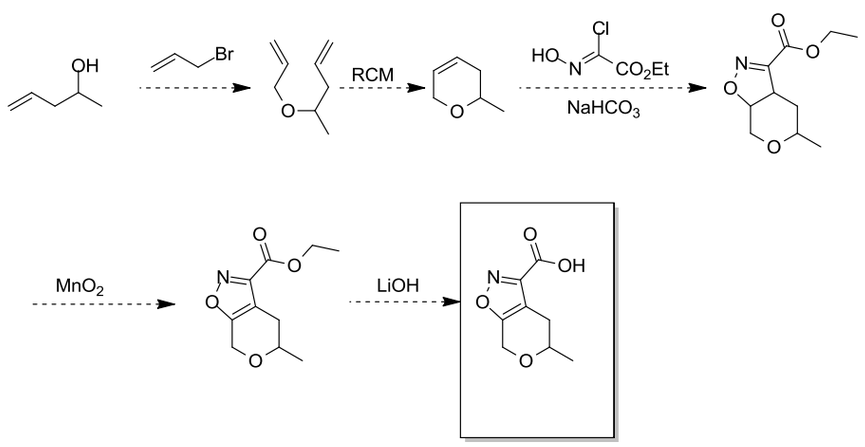
Esquema 4



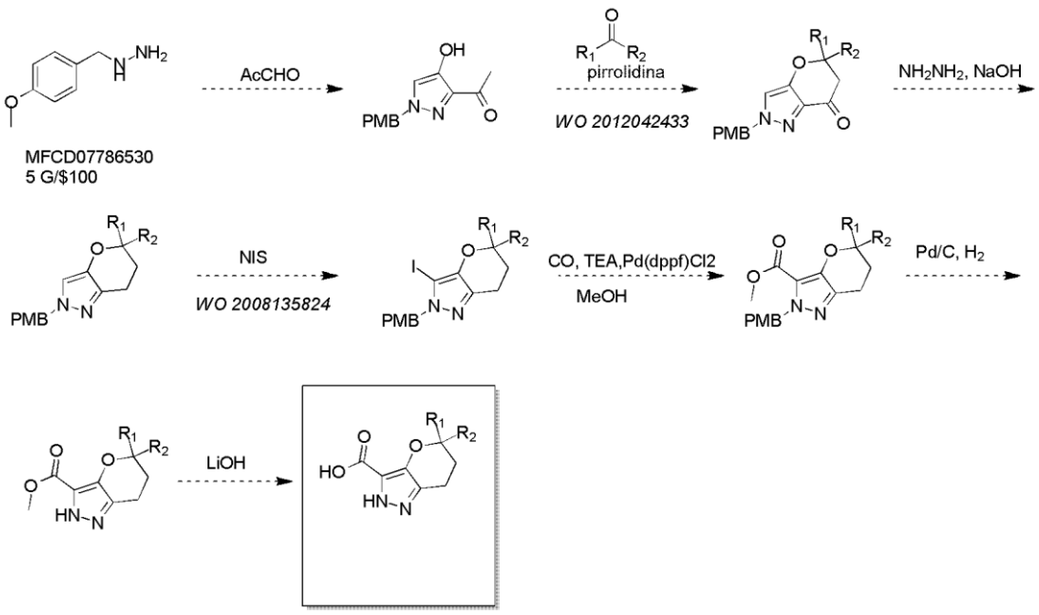
Esquema 5



Esquema 6



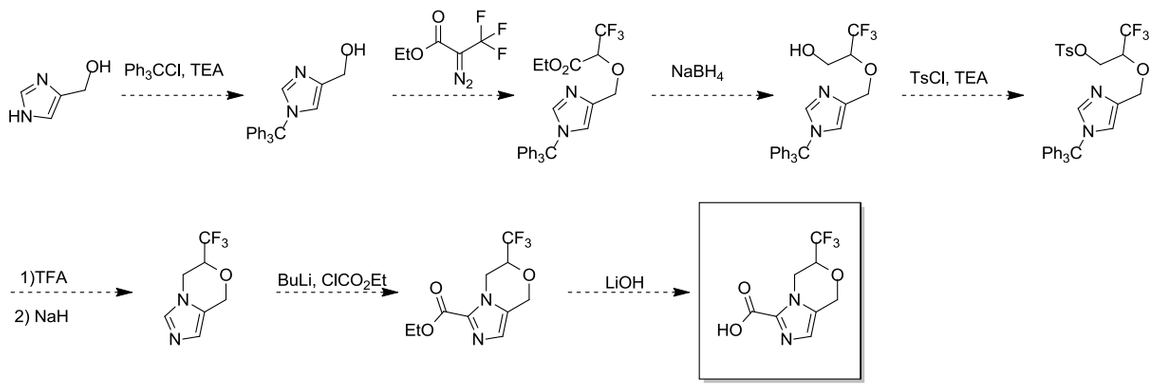
Esquema 7



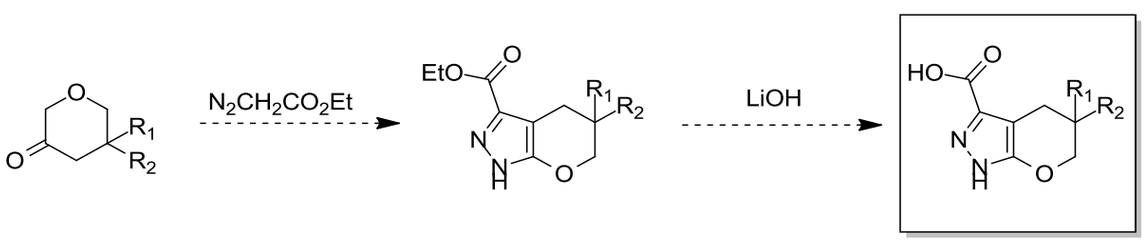
Esquema 8



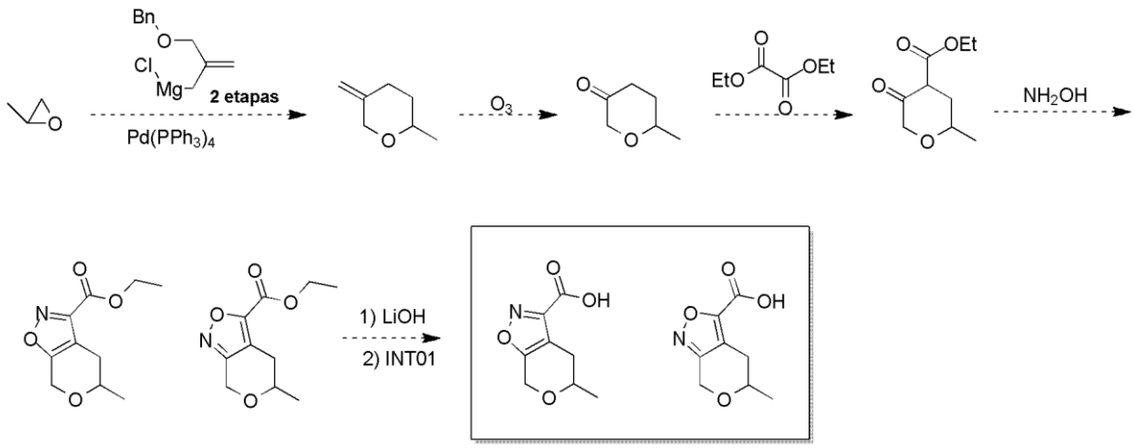
Esquema 9



Esquema 10

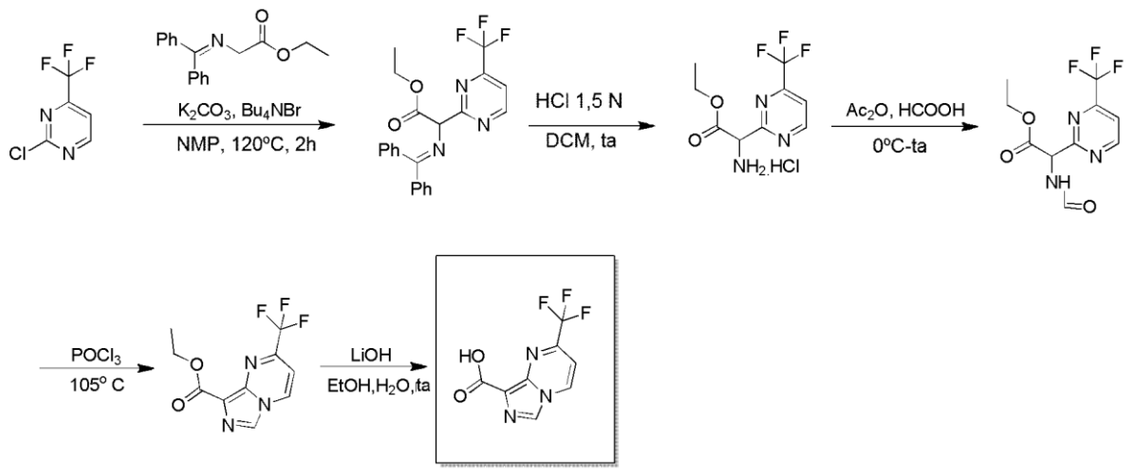


Esquema 11

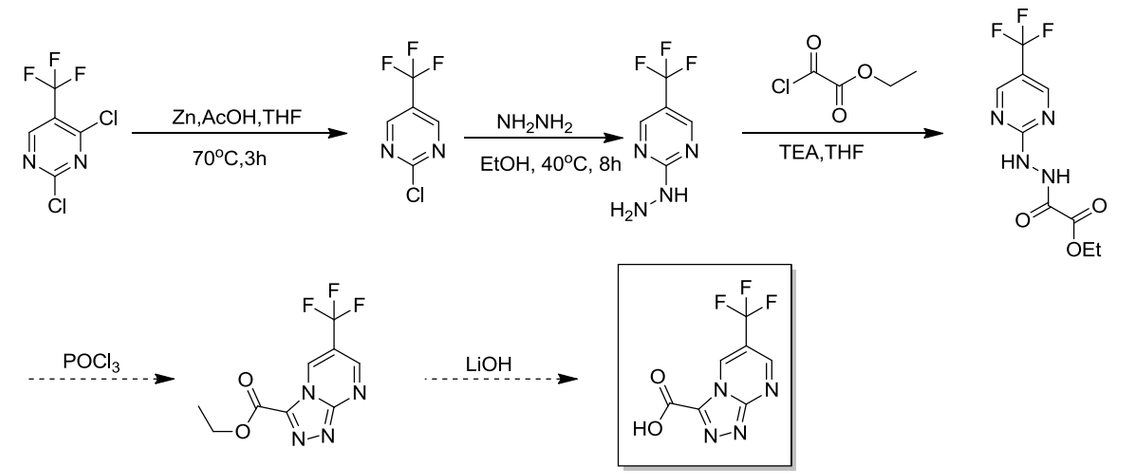


Los isotiazoles se preparan del mismo modo mostrado en el esquema 11 sustituyendo NH_2-OH por NH_2-SH.

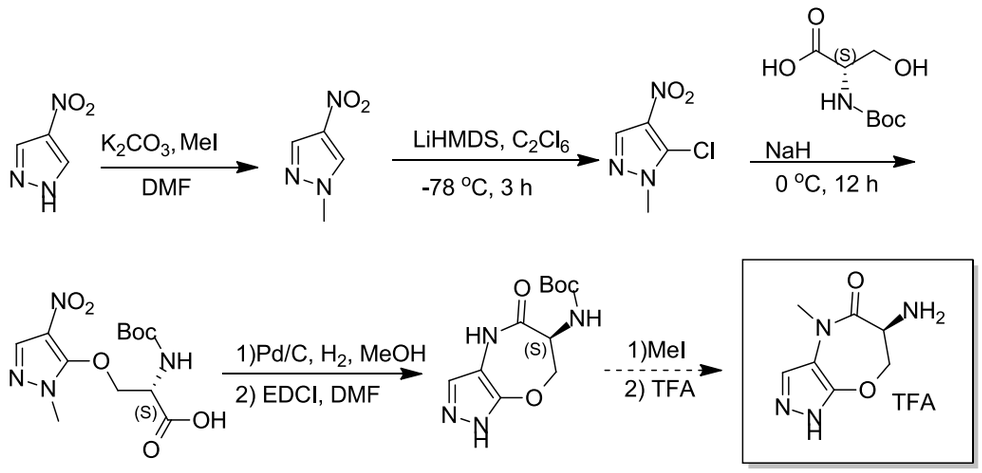
Esquema 12



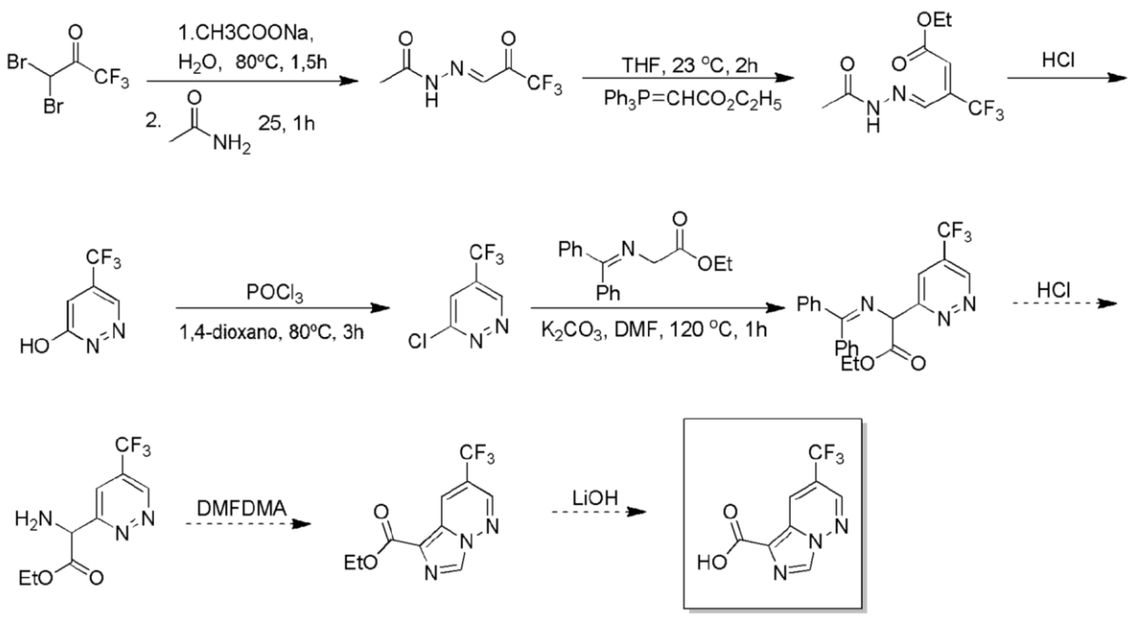
Esquema 13



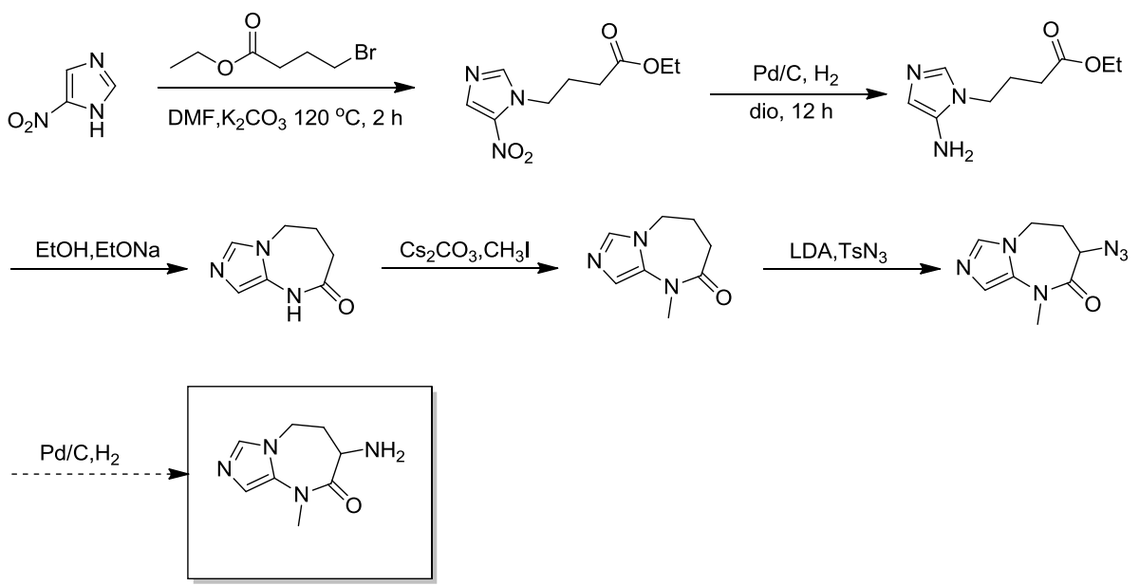
Esquema 14



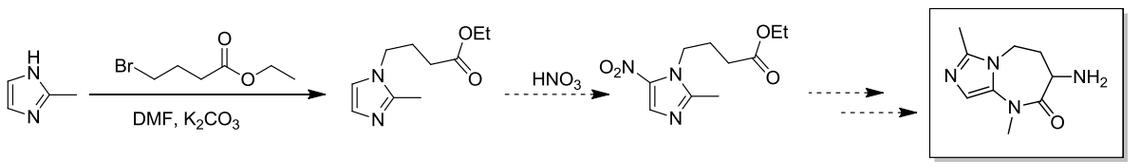
Esquema 15



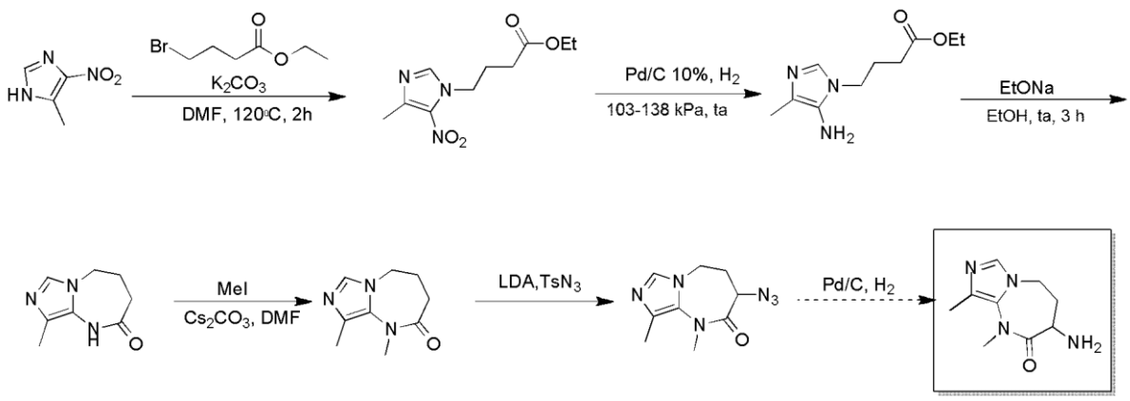
Esquema 16



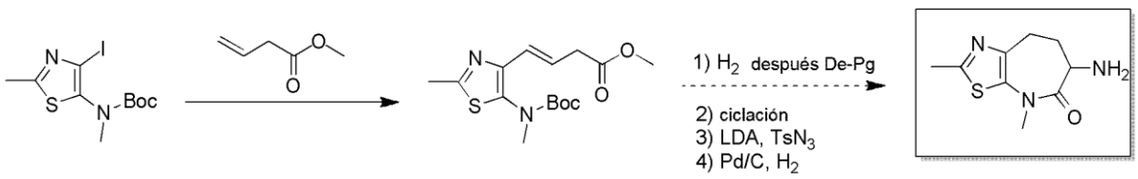
Esquema 17



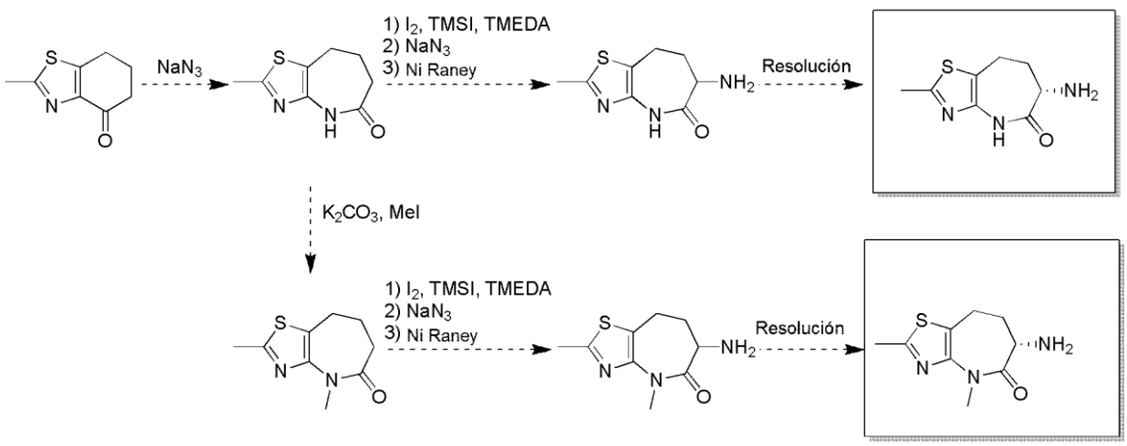
Esquema 18



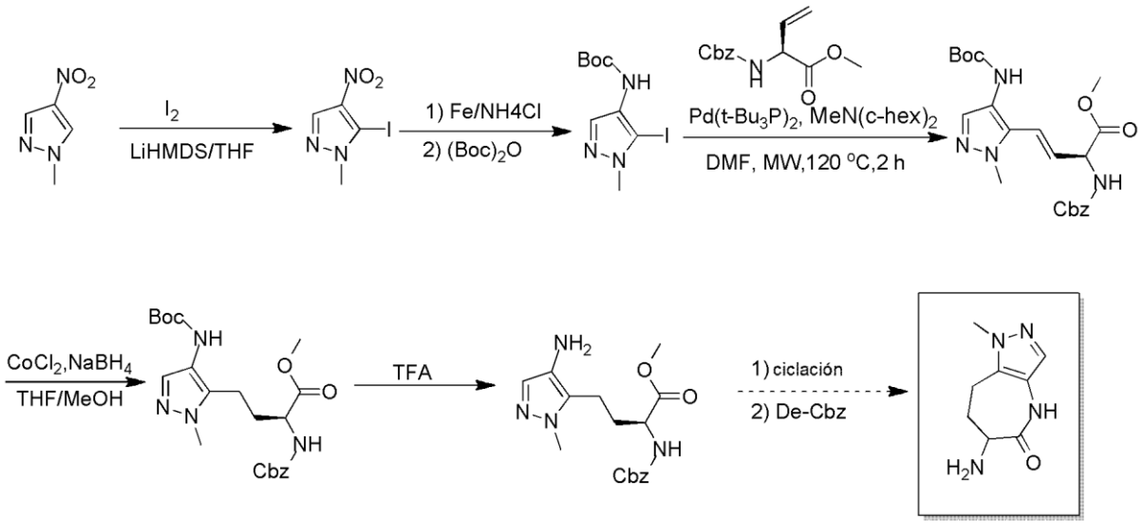
Esquema 19



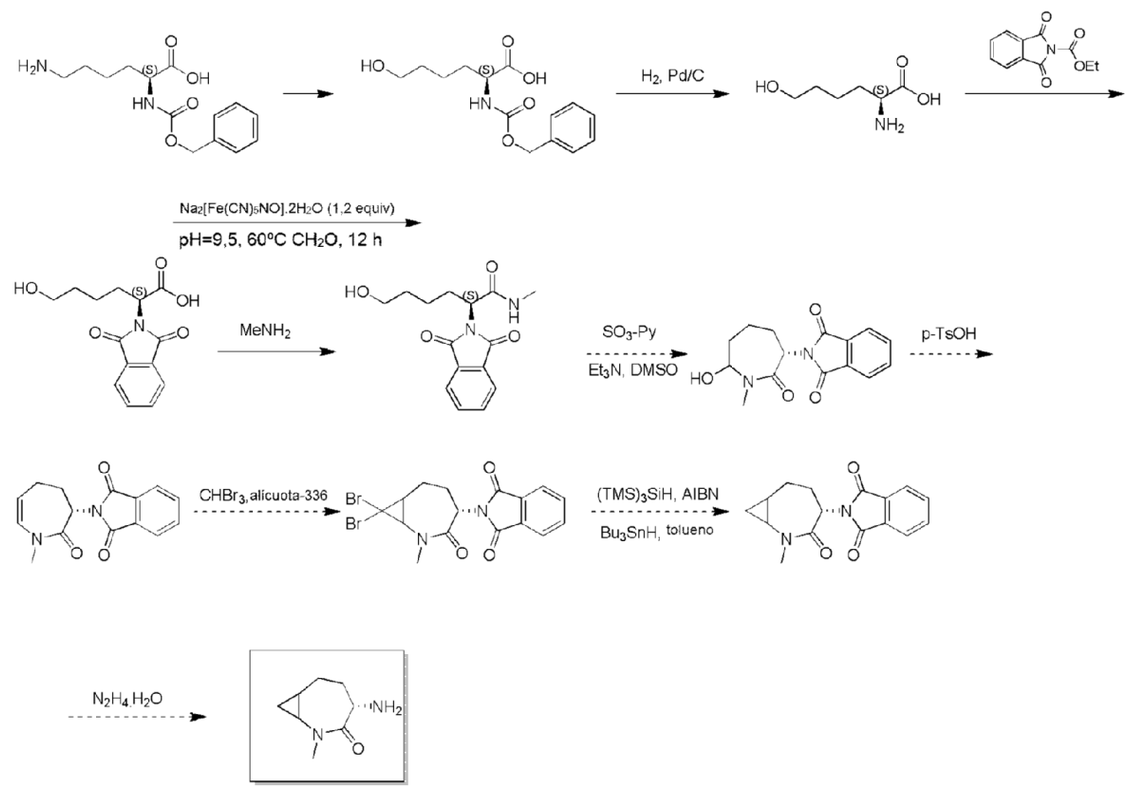
Esquema 20



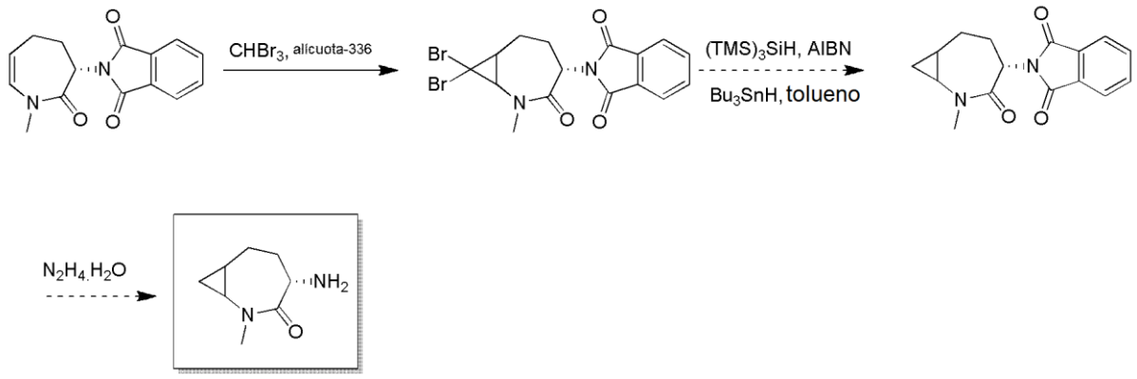
Esquema 21



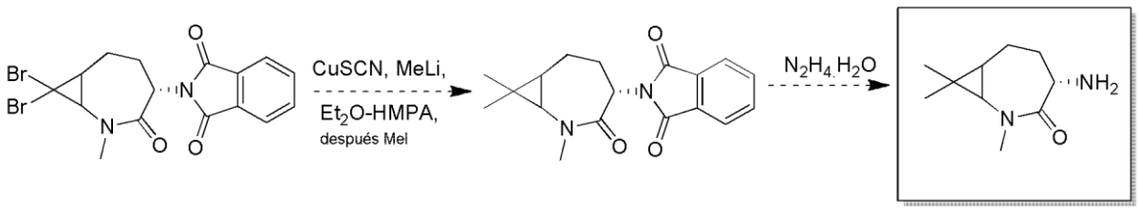
Esquema 22



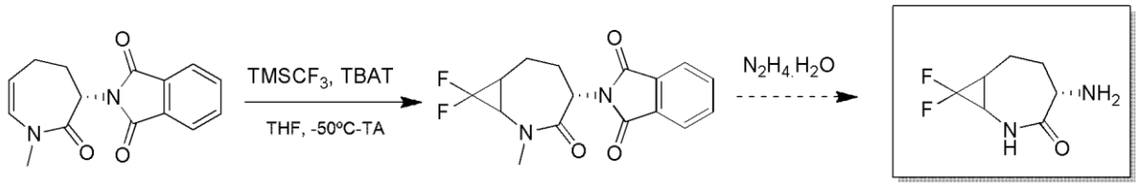
Esquema 23



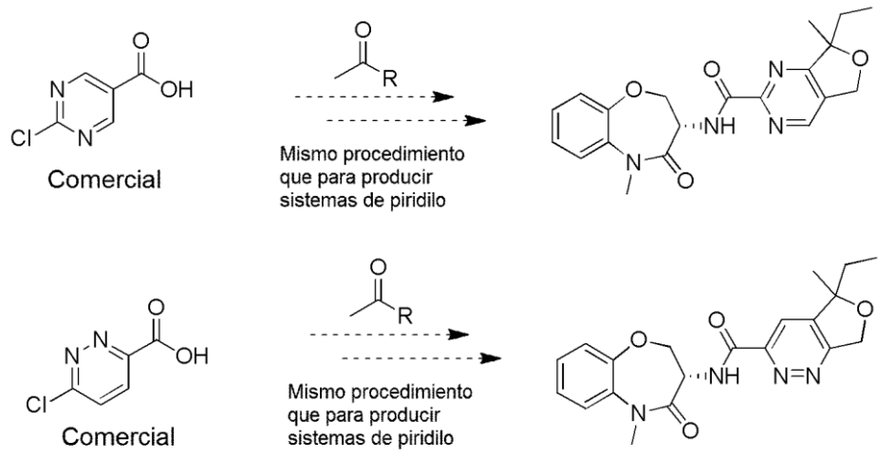
Esquema 24



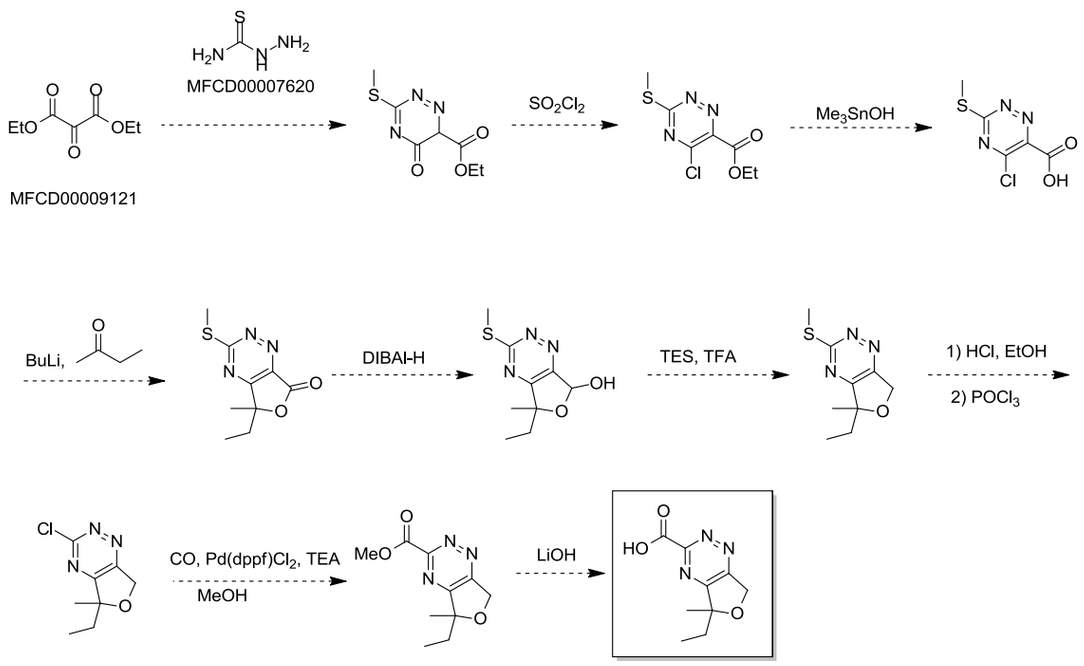
Esquema 25



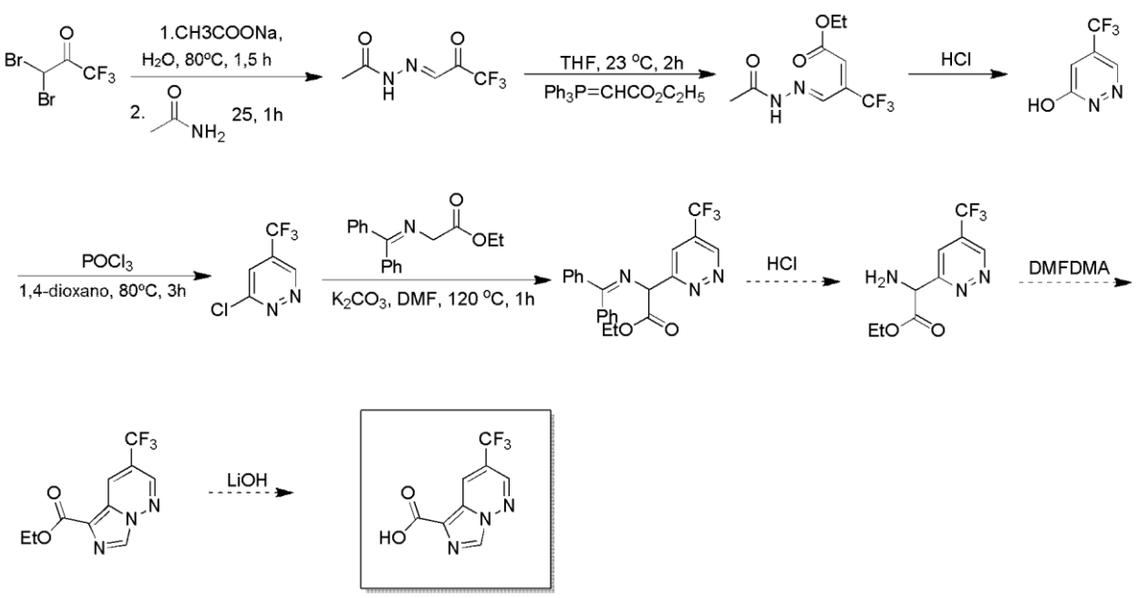
Esquema 26



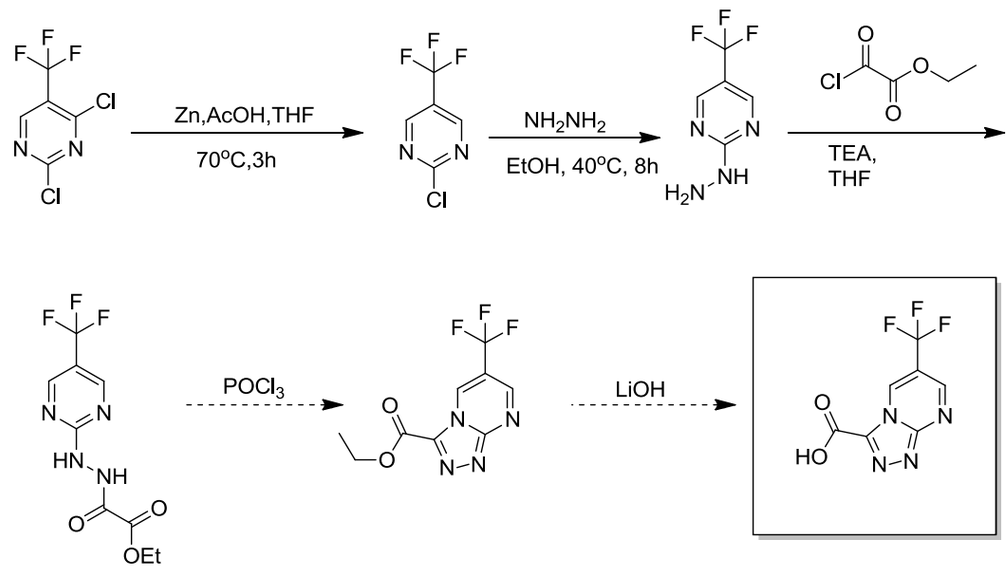
Esquema 27



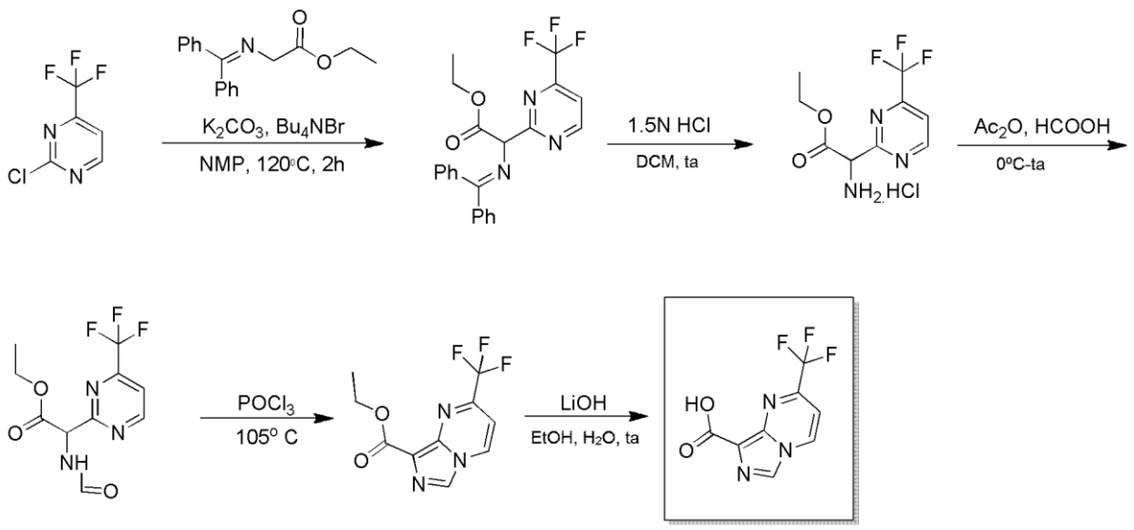
Esquema 28



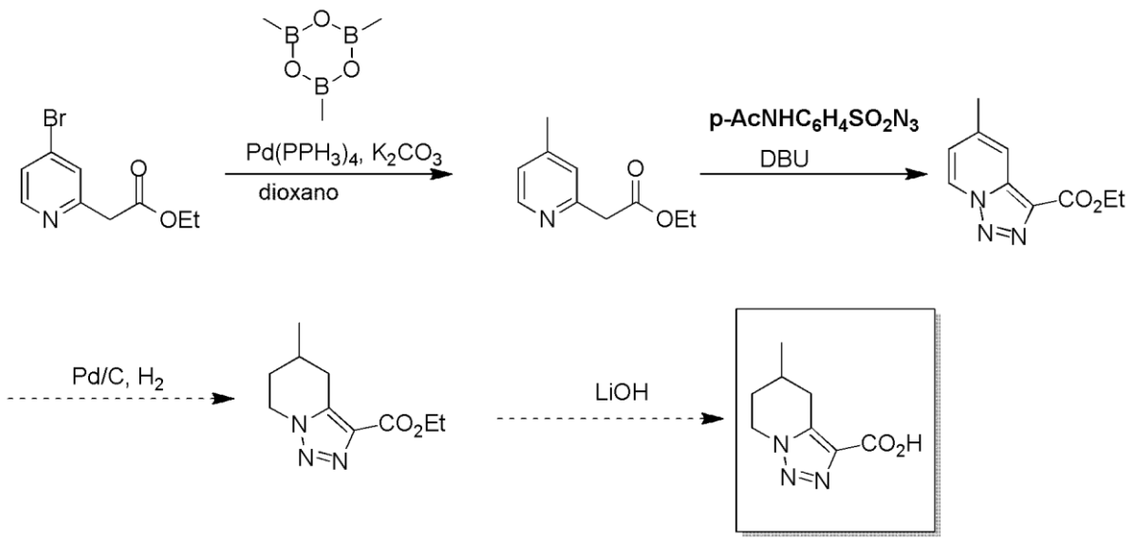
Esquema 29



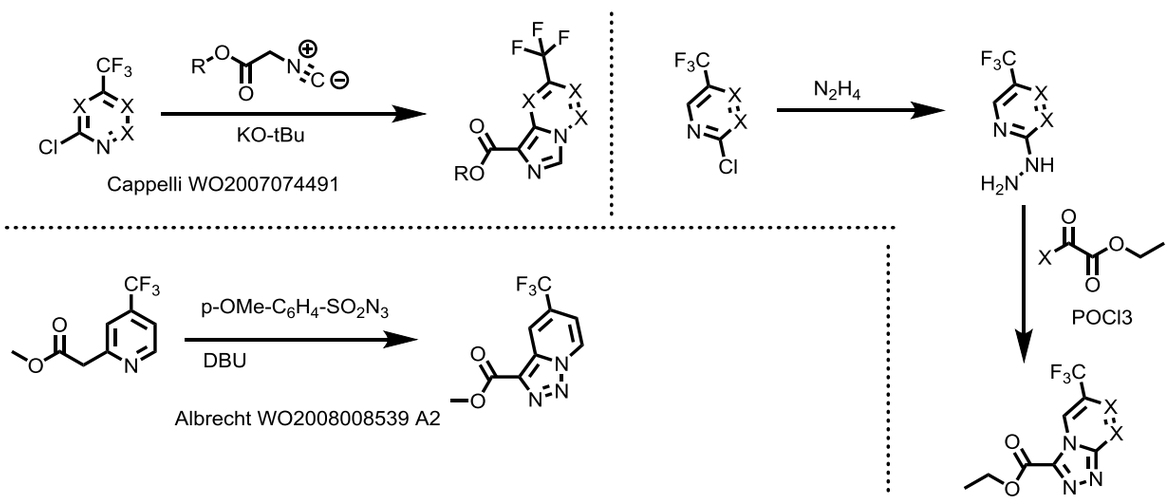
Esquema 30



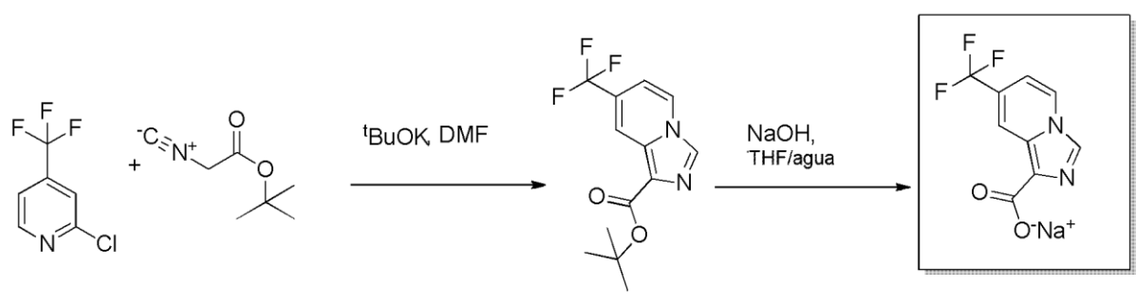
Esquema 31



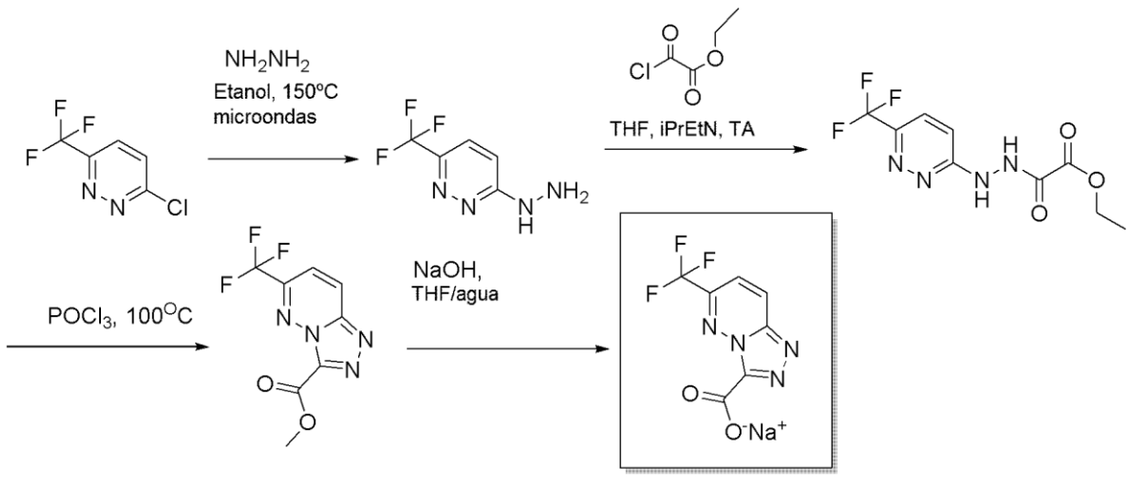
Esquema 32



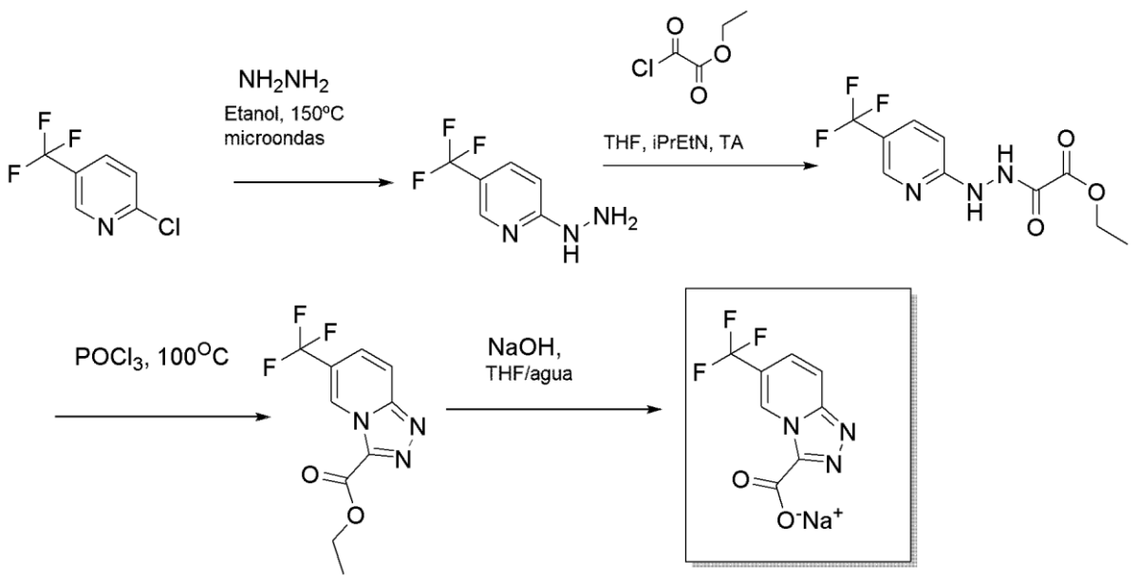
Esquema 33



Esquema 34



Esquema 35



COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

En el presente documento se proporcionan composicion0es farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos) y un portador terapéuticamente inerte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos para usar los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden formular mezclando a temperatura ambiente y con el pH adecuado y con el grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas en la forma de administración galénica. El pH de la

formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente está en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I se formula en tampón acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula I son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una forma consistente con la buena práctica médica. Los factores a tener en cuenta en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos para los profesionales sanitarios. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto a administrar se regirá mediante dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de RIP1 cinasa para proporcionar un efecto terapéutico en el mamífero que se está tratando. Además, dicha cantidad eficaz debe ser inferior a la cantidad que es tóxica para las células normales o para el mamífero en su conjunto.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado por vía intravenosa o parenteral se encontrará en el intervalo por dosis de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg, como alternativa de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día o como alternativa de aproximadamente 0,3 a 15 mg/kg/día.

En otra realización, las formas de dosificación unitaria oral, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg) del compuesto de la invención. La dosis diaria, en determinadas realizaciones, se proporciona como una dosis única diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día o en una forma de liberación sostenida. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 1.400 mg. Esta pauta terapéutica se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una dosis baja del compuesto de la invención para proporcionar beneficio terapéutico a la vez que se minimizan o previenen efectos adversos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, que incluye administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para un tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. En realizaciones específicas, el compuesto de fórmula I se administra por vía oral. En otras realizaciones específicas, el compuesto de fórmula I se administra por vía intravenosa.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes habituales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros principios activos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams y Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams y Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Los transportadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos,

gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El transportador, diluyente o excipiente concreto dependerá de los medios y el fin al que se aplica el compuesto de la presente invención. Por lo general, los disolventes se seleccionan basándose en los disolventes reconocidos por las personas expertas en la materia como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tal como agua y otros disolventes no tóxicos que sean solubles o miscibles con agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y sus mezclas. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (de menos de aproximadamente10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Un principio farmacéutico activo de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula I o una realización del mismo) también puede atraparse en micropartículas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármaco en forma coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas

de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se han descrito en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA.

Pueden prepararse preparaciones de liberación continua de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula I o cualquier realización del mismo). Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación continua incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I o una realización del mismo, matrices que tienen la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación continua incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato). o poli(alcohol vinílico)), poliláctidos (patente de los Estados Unidos Nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo (Sidman et al., Biopolymers 22:547, 1983), acetato de etilen-vinilo no degradable (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981), copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico) (Documento EP 133.988 A). Las composiciones de liberación sostenida también incluyen compuestos atrapados liposomalmente, que pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se* (Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; Patentes de los Estados Unidos n.º 4.485.045 y 4.544.545; y el documento EP 102.324 A). Comúnmente, los liposomas son del tipo pequeño (aproximadamente 200-800 Angstroms) unilamelar en los que el contenido lipídico es mayor de aproximadamente 30 mol % colesterol, ajustándose la proporción seleccionada para la terapia óptima.

En un ejemplo, los compuestos de fórmula I o una realización de los mismos puede formularse mezclando a temperatura ambiente, al pH adecuado y con el grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas en la forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente está en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula I o una realización de los mismos son estériles. El compuesto puede almacenarse, por

ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como solución acuosa.

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada proporcionado en el presente documento es un comprimido que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg (por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg, 300 mg y 500 mg) del compuesto de la invención en composición con cantidades adecuadas de lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona (PVP) K30' y estearato de magnesio. En primer lugar se mezclan los ingredientes en polvo y a continuación se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato de magnesio y comprimirse para conformar comprimidos usando equipo convencional.

Pueden prepararse formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula I o una realización del mismo) en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse de manera convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo en compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de un material transportador que puede variar desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución

acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución para poder infundir un volumen adecuado a una caudal de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acusas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

Las formulaciones pueden envasarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) que necesiten solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para su inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

Una realización, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional se incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Cuando la diana de unión está localizada en el cerebro, determinadas realizaciones de la invención proporcionan un compuesto de Fórmula I (o una realización de las mismas) para atravesar la barrera hematoencefálica. En estas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento muestran suficiente penetración en el cerebro como agentes terapéuticos potenciales en enfermedades neurológicas. En algunas realizaciones, la penetración cerebral se determina evaluando la proporción libre en cerebro/plasma (B_u/P_u) según se mide *in vivo* en estudios farmacocinéticos en roedores o mediante otros métodos conocidos para las personas expertas en la materia (véase, por ejemplo, Liu, X. et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008).

Determinadas enfermedades neurológicas se asocian con un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de tal forma que un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) puede introducirse fácilmente al cerebro. Cuando la barrera hematoencefálica permanece intacta, existen varios enfoques conocidos en la técnica para transportar moléculas a su través, incluyendo, pero sin limitación, métodos físicos, métodos basados en lípidos y métodos basados en receptor y canales. Los métodos físicos para transportar un compuesto de Fórmula I (o

una realización de las mismas) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, eludir la barrera hematoencefálica por completo o crear aberturas en la barrera hematoencefálica.

Los métodos de elusión incluyen, pero sin limitación, inyección directa al cerebro (véase, por ejemplo, Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), administración potenciada por infusión intersticial/convección (véase, por ejemplo, Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994), e implantar un dispositivo de administración en el cerebro (véase, por ejemplo, Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003; y Gliadel Wafers™, Guildford.

Los métodos para crear aberturas en la barrera incluyen, pero sin limitación, ultrasonidos (véase, por ejemplo, publicación de patente de los Estados Unidos n.º 2002/0038086), presión osmótica (por ejemplo, mediante la administración de manitol hipertónico (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volúmenes 1 y 2, Plenum Press, N.Y., 1989)) y permeabilización mediante, por ejemplo, bradiquinina o permeabilizante A-7 (véase, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos con números 5.112.596, 5.268.164, 5.506.206 y 5.686.416).

Los métodos basados en lípidos para transportar un compuesto de Fórmula I (o una realización de las mismas) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, encapsular el compuesto de fórmula I o I-I (o una realización de las mismas) en liposomas que se acoplan a fragmentos de unión a anticuerpo que se unen a receptores en el endotelio vascular de la barrera sangre-cerebro (véase, por ejemplo, publicación de patente de los Estados Unidos n.º 2002/0025313) y recubriendo un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) en partículas de lipoproteínas de baja densidad (véase, por ejemplo, la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2004/0204354) o una poliproteína E (véase, por ejemplo, publicación de patente de Estados Unidos n.º 2004/0131692).

Los métodos basados en receptor y canal para transportar un compuesto de fórmula I (o una realización del mismo) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, el uso de bloqueantes de glucocorticoides para aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (véase, por ejemplo, las publicaciones de patente de los Estados Unidos n.º 2002/0065259, 2003/0162695 y 2005/0124533); la activación de canales de potasio (véase, por ejemplo, publicación de patente de los Estados Unidos n.º 2005/0089473), la inhibición de transportadores de fármacos ABC (véase, por ejemplo, publicación de patente de los Estados Unidos n.º 2003/0073713); recubriendo un compuesto de fórmula I o I-I (o una realización del mismo) con una transferrina y modulando la actividad de los uno o más receptores de

transferrina (véase, por ejemplo, publicación de patente de los Estados Unidos n.º 2003/0129186) y cationizando los anticuerpos (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. n.º 5.004.697).

Para uso intracerebral, en determinadas realizaciones, los compuestos pueden administrarse de manera continua mediante infusión en los reservorios de líquido del SNC, aunque la inyección de bolo puede ser aceptable. Los inhibidores pueden administrarse dentro de los ventrículos del cerebro o de otro modo introducidos en el SNC o fluido espinal. La administración puede llevarse a cabo mediante el uso de un catéter permanente y un medio de administración continua, tal como una bomba o puede administrarse mediante implante, por ejemplo, implante intracerebral de un vehículo de liberación sostenida. Más específicamente, los inhibidores pueden inyectarse a través de cánulas implantadas de manera crónica o infusionarse de manera crónica con la ayuda de minibombas osmóticas. Las bombas subcutáneas disponibles suministran proteínas a través de un tubo pequeño a los ventrículos cerebrales. Las bombas elevadamente sofisticadas pueden recargarse a través de la piel y su velocidad de dispensación puede ajustarse sin intervención quirúrgica. Los ejemplos de protocolos de administración adecuados y sistemas de dispensación que incluyen un dispositivo de bomba subcutánea o infusión intracerebroventricular a través de un sistema de dispensación de fármaco totalmente implantado son aquellos usados para la administración de dopamina, agonistas de dopamina y agonistas colinérgicos para pacientes con enfermedad de Alzheimer y animales modelo para enfermedad de Parkinson, como se describe por Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987; y DeYebenes et al., Mov. Disord. 2: 143, 1987.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de RIP1 cinasa. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por esta ruta y asociados con la inflamación y/o la muerte celular necroptótica. Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en trastornos de intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). pancreatitis, psoriasis, retinitis pigmentosa,

degeneración retinal, enfermedades renales crónicas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de uno o más síntomas de las enfermedades y trastornos anteriores. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es un trastorno de intestino irritable. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad crónica del riñón. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que se va a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artrosis, espondiloartritis, gota, artritis idiopática sistémica de aparición juvenil (SoJIA), artritis psoriásica), lupus sistémico eritematoso (LSE), síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, síndrome anti-fosfolípidos (APS), vasculitis, enfermedades/daños hepático (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria (PSC), toxicidad del acetaminofeno, hepatotoxicidad, daño/lesión del riñón (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, cisplatino, lesión renal aguda (AKI)), enfermedad celíaca, púrpura trombocitopénica autoinmune idiopática, rechazo de trasplantes, lesión por isquemia-reperfusión de órganos sólidos, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). accidente cerebrovascular (CVA, ictus), infarto de miocardio (IM), aterosclerosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal (AME), enfermedades alérgicas (incluyendo asma y dermatitis atópica), esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar; enfermedad de Bechet, síndrome de la fiebre asociada a la enzima convertidora de interleucina 1 (ICE, también conocida como caspasa 1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS), periodontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (síndrome de la deficiencia del gen modulador de F-kappa-B (también conocido como IKK gamma o IKKG)), deficiencia de HOIL-1 (deficiencia de ubiquitina

ligasa 1 IRP2 oxidada en hemo (también conocida como RBCK1)), síndrome de la deficiencia de complejo de ensamblaje de la cadena lineal de ubiquitina (LUBAC), neoplasias hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (tales como tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico (en particular, enfermedad de Gaucher, e incluyendo GM2, gangliosidosis, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterilo, deficiencia crónica en hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis de GM1, mucolipidosis, enfermedad juvenil de almacenamiento de ácido siálico libre, deficiencia crónica en hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia en lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosas, deficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis ceroides neuronales, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, Tay-Sachs y enfermedad de Wolman).

También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de la invención en terapia. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento o prevención de las enfermedades y trastornos anteriores. También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades y trastornos anteriores.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero que necesite dicho tratamiento, seleccionándose dicha enfermedad o trastorno entre el grupo que consiste en trastornos del intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). pancreatitis, psoriasis, retinitis pigmentosa, degeneración retinal, enfermedades renales crónicas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar un síntoma de una enfermedad o trastorno en un mamífero que necesite dicho tratamiento, seleccionándose dicha enfermedad o trastorno entre el grupo que consiste en trastornos del intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). pancreatitis, psoriasis, retinitis pigmentosa, degeneración retinal, enfermedades renales crónicas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero que necesite dicho tratamiento, seleccionándose dicha enfermedad o trastorno entre el grupo que consiste en trastornos del intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, en la que el método comprende administrar por vía oral a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una composición farmacéutica oralmente aceptable.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otros uno o más compuestos de la invención u otros uno o más agentes terapéuticos en forma de cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de las enfermedades y trastornos proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos como útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre aquellos recitados anteriormente.

En algunas realizaciones, puede combinarse un compuesto proporcionado en el presente documento con otro agente terapéuticamente activo, tal como se recitan en el documento WO 2016/027253, cuyos contenidos se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad. En dichas realizaciones, el compuesto que

inhibe a RIP1 cinasa en las combinaciones recitadas en el documento WO 2016/027253 se reemplaza por un compuesto de fórmula I de la presente divulgación.

Tal como se usa en el presente documento, "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y otros uno o más compuestos de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, una "combinación" puede incluir dispensación simultánea o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, una "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, una "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, una "combinación" puede incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas de dosificación, vías de administración y composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, aquellas descritas en el presente documento.

EJEMPLOS

La invención se entenderá más completamente con referencia a los siguientes ejemplos. No deberían, sin embargo, interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Estos ejemplos sirven para proporcionar directrices al experto en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Las reacciones químicas de los ejemplos descritos pueden adaptarse fácilmente para preparar muchos otros compuestos de la invención y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran incluidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente con modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos

implicados utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

En los ejemplos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos comercialmente disponibles se compraron a través de proveedores tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones expuestas más adelante se llevaron a cabo con presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros y los matraces de reacción se equiparon con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno o por calor. Los espectros de RMN ^{1}H se obtuvieron en $CDCl_3$ deuterado, d_6-DMSO, CH_3OD o soluciones de disolvente de d_6-acetona (indicadas en ppm) usando picos de trimetilsilano (TMS) o de disolvente no deuterado residual como patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), a (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se comunican en Hz (Hertzios).

En los ejemplos a continuación, los métodos de CLEM se llevaron a cabo durante 10 o 30 minutos de acuerdo con las siguientes condiciones:

Método CLEM Agilent 10 min: Experimentos efectuados en un UHPLC Agilent 1290 acoplado a un espectrómetro de masas Agilent MSD (6140) usando IEN como fuente de ionización. La separación de CL fue usando una columna Phenomenex XB-C18, 1,7 mm, 50 × 2,1 mm con un caudal de 0,4 ml / minuto. El disolvente A es agua con FA al 0,1 % y el disolvente B es acetonitrilo con FA al 0,1 %. El gradiente consiste en disolvente B al 2-98 % durante 7 min y retiene el 98 % de B durante 1,5 min seguido de equilibrado durante 1,5 min. La temperatura de la columna de CL es de 40 ºC. La absorbancia UV se registró a 220 nm y 254 nm y se aplicó un barrido completo del espectro de masas a todos los experimentos.

Método CLEM Agilent 30 min: Experimentos efectuados en un HPLC Agilent 1100 acoplado a un espectrómetro de masas Agilent MSD usando IEN como fuente de ionización. La separación de CL fue usando una columna Agilent Eclipse XDB-C18, 3,5 mm, 100 × 3,0 mm con un caudal de 0,7 ml / minuto. El disolvente A es agua con FA al 0,1 % y el disolvente B es acetonitrilo con FA al 0,1 %. El gradiente consistió en disolvente B al 2 - 98 % durante 25,5 min y retención del 98 % de B durante 2,5 min

seguido de equilibrado durante 1,5 min. La absorbancia UV se recogió a 220 nm y 254 nm y se aplicó a todos los experimentos un barrido completo de masa esperada.

Todas las abreviaturas usadas para describir reactivos, condiciones de reacción o equipamiento están pensadas para ser coherentes con las definiciones expuestas en la siguiente lista de abreviaturas. Los nombres químicos de los compuestos individuales de la invención se obtuvieron típicamente usando la característica de nombrado de estructuras del programa de nombrado ChemDraw.

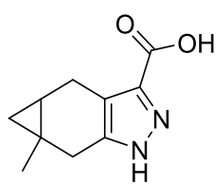
Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
Boc	*terc*-Butoxicarbonilo
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
HPLC	Cromatografía líquida Espectrometría de masas
CLEM	Cromatografía líquida Espectrometría de masas
RP	fase reversa
TR o T_R	Tiempo de retención
SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
THF	tetrahidrofurano

EJEMPLOS PREPARATIVOS

Ejemplo 1: Método sintético A

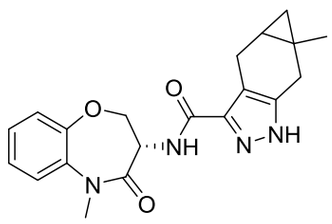
De acuerdo con el Método sintético A, se preparan ácido 5a-metil-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol- 3-carboxílico y sistemas de ácido carboxílico similares de acuerdo con el párrafo siguiente o a partir de procedimientos descritos en *J. Med. Chem.* (2014), 57(13), 5714-5727; *J. Med. Chem.* (2015), 58(9), 3806-3816; y el documento WO 2014023258 A1.



Etapa 1:

ácido 5a-metil-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxílico

A una solución en agitación de 5a-metil-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,907 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió una solución de LiOH 2 M (0,69 ml, 1,36 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, se redisolvió en agua y se neutralizó con HCl 1 N. El sólido precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando ácido 5a-metil-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxílico (120 mg, rendimiento del 69 %) usado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.



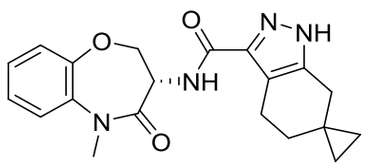
Etapa 2:

5a-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,4a, 5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida

En un vial de tapa roscada se añadió ácido 5a-metil-4,4a,5,6-tetrahidro-1H-ciclopropa[f]indazol-3-carboxílico (20 mg, 0,104 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (51 mg, 0,1357mmol), clorhidrato de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (26 mg, 0,115 mmol) y se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml). A la mezcla de reacción se añadió trimetilamina (0,101 ml, 0,728 mmol), el vial se cerró y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando

5a-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a ,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida (12 mg, 31 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 7,96 – 7,87 (m, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,03 – 0,93 (m, 1H), 0,35 – 0,26 (m, 1H), 0,09 – 0,00 (m, 1H). TR de CL-EM = 4,98 min, m/z = 367,2 $(M+H)^{+}$.

Ejemplo 2: Método A'



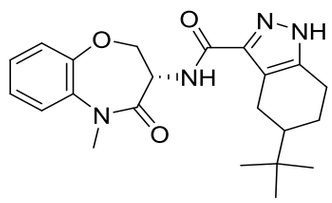
Etapa 1:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',5',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,6'-indazol]-3'-carboxamida

A una solución de ácido 1'-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1',4',5',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,6'-indazol]-3'-carboxílico (68 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,350 ml) se añadió (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (40 mg, 0,21 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (86 mg, 1,3527 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 0,0012 mmol) y se agitó TA durante 16 h. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y una solución 4 M de HCl en dioxano (0,135 ml, 3,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',5',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,6'-indazol]-3'-carboxamida (9 mg, rendimiento del 12 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,56 – 4,32 (m, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 1,53 – 1,37 (m, 2H), 0,42 – 0,33 (m, 4H). TR de CL-EM = 4,64 min, m/z = 367,2 $(M+H)^{+}$.

Ejemplo 3: Método B

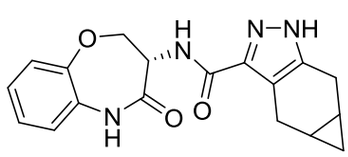
De acuerdo con el Método sintético B, se preparan ácido 5-(terc-butil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico y sistemas de ácido carboxílico similares de acuerdo con el párrafo siguiente o a partir de procedimientos descritos en *J. Med. Chem.* (2014), 57(13), 5714-5727; *J. Med. Chem.* (2015), 58(9), 3806-3816; y el documento WO 2014023258 A1.



5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

En un vial de tapa roscada se añadieron clorhidrato de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (30 mg, 0,131 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (75 mg, 0,197 mmol), ácido 5-(terc-butil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (35 mg, 0,157 mmoles) y se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla de reacción se añadió trimetilamina (0,127 ml, 0,918 mmol), el vial se cerró y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando
5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (9 mg, 14 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 – 12,77 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,55 – 4,35 (m, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,37 – 1,17 (m, 2H), 0,89 (s, 9H). TR de CLEM = 5,52 min, m/z = 397,2 $[M + H]^{+}$.

Ejemplo 4: Método B’



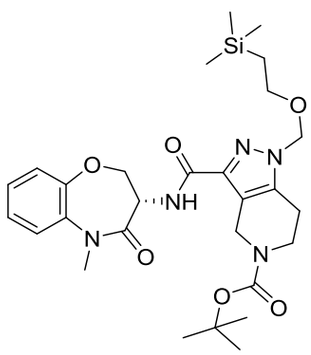
Etapa 1:
N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida

En un vial de tapa roscada se añadieron ácido 1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxílico (44 mg, 0,247 mmol), hexafluorofosfato de 3-[bis(dimetilamino)metiliumilo]-3*H*-benzotriazol-1-óxido (127 mg,

0,3367 mmol), 3S)-3-amino-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-4-ona (40 mg, 0,225 mmol) y se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml). A la mezcla de reacción se añadió trimetilamina (0,094 ml, 0,673 mmol), el vial se cerró y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida (10,4 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6*)* δ 12,87 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 4H), 4,87 – 4,66 (m, 1H), 4,55 – 4,32 (m, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 3,00 – 2,62 (m, 4H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,32 – 1,09 (m, 2H), 0,62 – 0,40 (m, 1H), -0,05 – -0,14 (m, 1H). TR de CLEM = 4,21 min, m/z = 339,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 5: Método C

De acuerdo con el Método sintético C, se preparan ácido 5-terc-butoxicarbonil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico y sistemas de ácido carboxílico similares se preparan de acuerdo con el párrafo siguiente o a partir de procedimientos descritos en *J. Med. Chem.* (2014), 57(13), 5714-5727; *J. Med. Chem.* (2015), 58(9), 3806-3816; y WO 2014023258 A1.

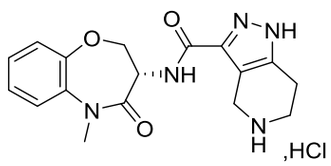


Etapa 1:

(S)-3-((5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-ilo)carbamoil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido 5-terc-butoxicarbonil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (455 mg, 1,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (200 mg, 1,0405 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de

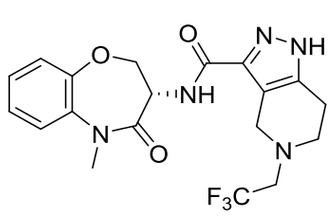
1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (524,83 mg, 1,3527 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,27 ml, 7,2837 mmol) y se agitó TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano) para proporcionar (S)-3-((5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)carbamoil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (523 mg, 88 %) en forma de un aceite incoloro: TR de CLEM = 1,62 min, m/z = 572,1 $[M + H]^+$.



Etapa 2:

clorhidrato de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución en agitación de terc-butilo 3-[[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamoil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (523 mg, 0,915 mmol) en metanol se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (0,915 ml, 3,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar clorhidrato de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida en bruto (317 mg, 92 %) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: TR de CLEM = 0,77 min, m/z = 342,1 $[M + H]^+$.



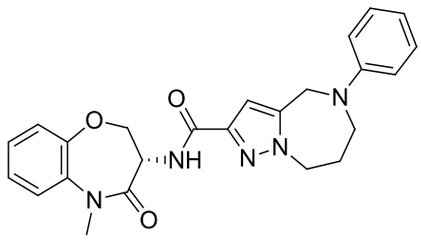
Etapa 3:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

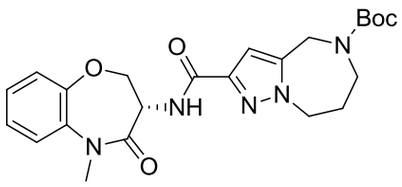
A una solución en agitación de clorhidrato de N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol

o[4,3-c]piridin-3-carboxamida (30 mg, 0,07941 mmol) en diclorometano se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0416 ml, 0,2382 mmol). A la mezcla de reacción se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (24,70 mg, 0,1032 mmol) y se agitó a 35 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (13 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,03 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,58 – 4,47 (m, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,89 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 6: Método D



N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-4,6,7,8-tetrahidro pirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-2-carboxamida

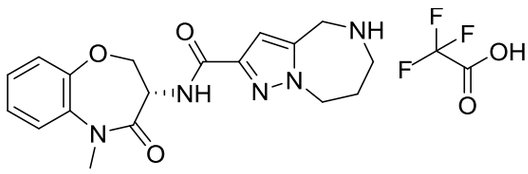


Etapa 1:

2-[[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamoil]-4,6,7,8 -tetrahidropirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-5-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido 5-terc-butoxicarbonil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-2-carboxílico (500 mg, 1,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (376 mg, 1,96 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (288 mg, 2,13 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (409 mg, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La solución se lavó con agua (3 x 15 ml), salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato

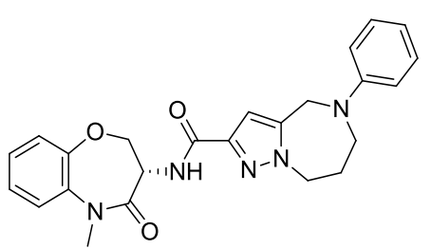
sódico anhidro y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-[[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]carbamoil]-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.4] diazepin-5-carboxilato de terc-butilo (800 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,72 min, IEN+ [M+H] encontrado = 456.



Etapa 2:

2,2,2-trifluoroacetato de N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-2-carboxamida

A una solución de 2-[[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] carbamoil]-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-5-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 1,71 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 2,2,2-trifluoroacetato de N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-2-carboxamida (802 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,29 min, IEN+ [M+H] encontrado = 356.



Etapa 3:

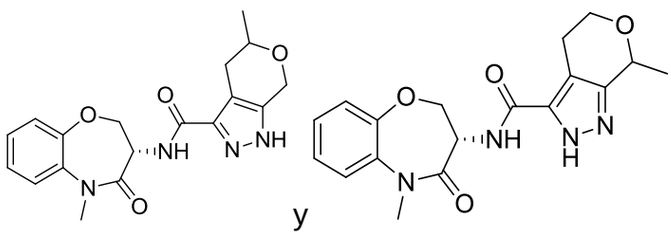
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-2-carboxamida

A una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro -4H-pirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-2-carboxamida (197 mg, 0,42 mmol) en tolueno (5 ml)

se añadió acetato de cobre (II) (8 mg, 0,04 mmol), ácido tetradecanoico (19 mg, 0,08 mmol), 2,6-lutidina (45 mg, 0,42 mmol) y ácido fenilborónico (77 mg, 0,63 mmol) en una atmósfera de oxígeno (0,103 MPa). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 0-40 % en agua e hidróxido de amonio al 0,1 %), proporcionando N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-2-carboxamida (2,5 mg, rendimiento del 1,4 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 3H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,83 - 4,64 (m, 3H), 4,54 - 4,40 (m, 3H), 4,37 – 434 (m, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,84 – 1,82 (m, 2H). TR de CLEM = 2,45 min, m/z = 432,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 2,45 min, IEN+ [M+H] encontrado = 432,2.

Ejemplo 7: Método E

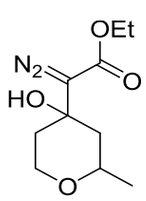


5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

y

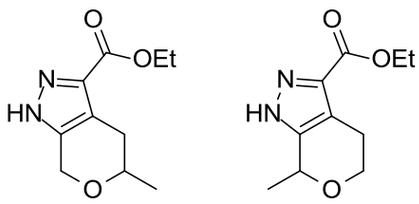
7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-2,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

Etapa 1:



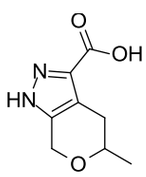
2-Diazo-2-(4-hidroxi-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo

A una solución de 2-diazoacetato de etilo (8,0 g, 70,1 mmol) y 2-metildihidro-2H-piran-4(3*H*)-ona (5,0 g, 43,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano, 39,5 ml, 79,0 mmol) a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-diazo-2-(4-hidroxi -2-metil-tetrahidropiran-4-il)acetato de etilo (4,0 g, rendimiento del 40 %).



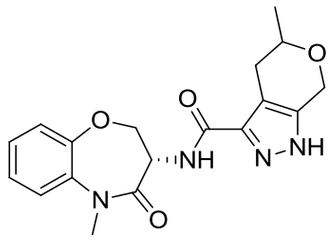
Etapa 2: 5-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y 7-metil- 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-diazo-2-(4-hidroxi-2-metil-tetrahidropiran-4-il)acetato de etilo (3,0 g, 13,1 mmol) en piridina (20 ml) se añadió oxicloruro de fósforo (8,06 g, 52,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 15 ºC durante 3 h y después se vertió en agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de regio-isómero, que se purificó adicionalmente por RP-HPLC (acetonitrilo al 15-45 % en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar 5-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, rendimiento del 10,9 %) y 7-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (300 mg,1,427 mmol, rendimiento del 10,9 %) en forma de sólidos de color blanco.



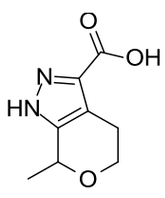
Etapa 3: ácido 5-metil-1, 4, 5, 7-tetrahidropirano [3,4-c] pirazol-3-carboxílico

A una solución de 5-metil-2,4,5,7-tetrahidropirano [3,4-c] pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (320 mg, 7,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 15 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y después se ajustó a pH = 3 añadiendo ácido clorhidrico 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 5-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (80 mg, rendimiento del 92,3 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



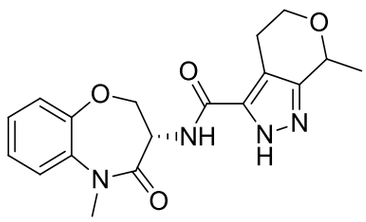
Etapa 4: 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

A una solución de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (60 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (50 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (72 mg, 0,37 mmol) y ácido 5-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (63 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 1 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 28-58 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 5-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro -1,5-benzoxazepin-3-il]-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (55,7 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 5,01 - 4,97 (m, 1H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,72 - 4,70 (m, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,87 - 2,82 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1 H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,77 min, IEN+ [M+H] encontrado =357,0.



Etapa 5: ácido 7-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

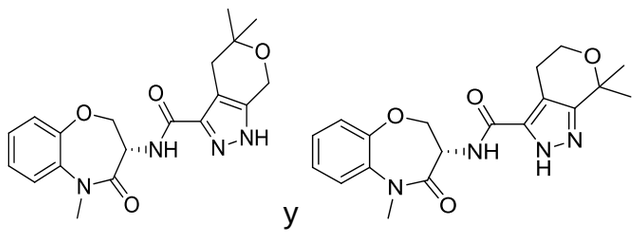
A una solución de 7-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]hpirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (320 mg, 7,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 15 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y después se ajustó a pH = 3 añadiendo ácido clorhidrico 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 7-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]hpirazol-3-carboxílico (~80 mg, rendimiento del 92,3 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 6: 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-2,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

A una solución de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (60 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (50 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (72 mg, 0,37 mmol) y ácido 7-metil-2,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (63 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-48 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro -1,5-benzoxazepin-3-il]-2,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (39,8 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,77 - 4,75 (m, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,62 - 3,60 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,76 min, IEN+ [M+H] encontrado =357,0.

Ejemplo 8: Método F

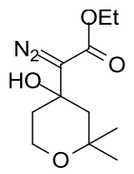


y

(S)-5,5-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

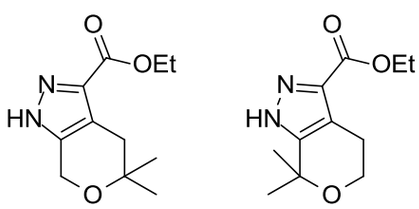
y

(S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-2,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



Etapa 1: 2-Diazo-2-(4-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il) acetato de etilo

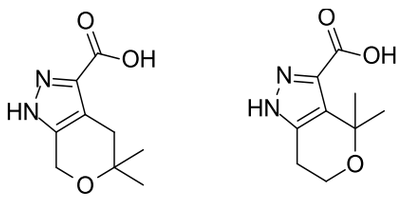
A una solución de 2,2-dimetilo tetrehidropiran-4-ona (5,0 g, 39,0 mmol) y diazoacetato de etilo (7,1 g, 62,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano, 35,1 ml, 70,2 mmol) a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-diazo-2-(4-hidroxi-2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-il)acetato de etilo (6,0 g, rendimiento del 63,5 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa.



Etapa 2: 5,5-dimetil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y 7,7-dimetil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

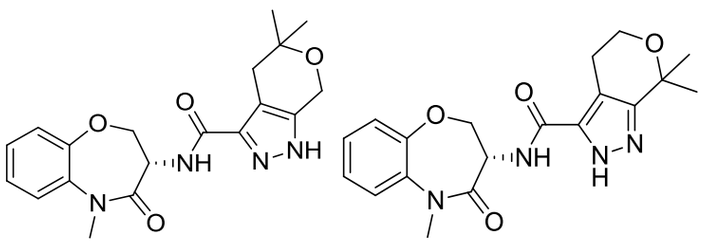
A una solución de etilo acetato de 2-diazo-2-(4-hidroxi-2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-il) (3,0 g, 12,38 mmol) en piridina (60 ml) se añadió oxicloruro de fósforo (7,6 g,

49,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 3 h y después se vertió en agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de 7,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y 7,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, rendimiento del 36 %, mezcla 1:1) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,62 min, *m/z* = 224,8 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,615 min, IEN+ [M+H] encontrado = 224,8.



Etapa 3: Ácido 5,5-dimetil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico acid y 4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

A una solución de 5,5-dimetil-4,7-dihidro-2H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y 7,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (299 mg, 7,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 15 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar una mezcla en bruto de ácido 5,5-dimetil-4,7-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico y ácido 7,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (120 mg, rendimiento del 68,6 %) en forma de un aceite de color amarillo usado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.



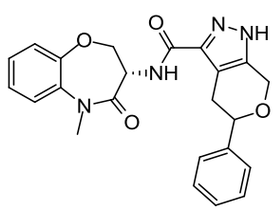
Etapa 4: (S)-5,5-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]-oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

A una solución de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (100 mg, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió una mezcla de ácido 5,5-dimetil-4,7-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico y ácido 7,7-dimetil-4,5-dihidro-2H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (118 mg, 0,60 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (83 mg, 0,62 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (99 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-37 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar:

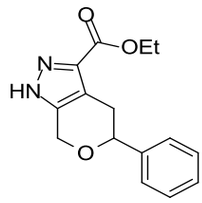
5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,7-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (59 mg, rendimiento del 30,7 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 5,01 - 4,97 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,39 - 4,36 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,25 (s, 6H). CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+ [M+H] encontrado = 371,0.

7,7-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5-dihidro-2H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 10,4 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, METHANOL-d4) δ 13,10 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,58 -2,20 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,78 min, IEN+ [M+H] encontrado = 371,0.

Ejemplo 9: Método G

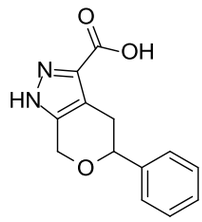


N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



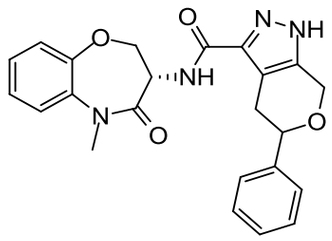
Etapa 1: 5-Fenil-1, 4, 5, 7-tetrahidropirano [3,4-c] pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-feniltetrahidropiran-4-ona (1,00 g, 5,68 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió diazoacetato de etilo (0,32 g, 2,84 mmol) y pirrolidina (40,3 mg, 0,57 mmol) en una atmósfera de protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c] pirazol-3-carboxilato de etilo (180 mg, rendimiento del 12 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: CLEM (acetonitrilo del 5 al 98 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,70 min, IEN+ [M+H] encontrado = 273.



Etapa 2: Ácido 5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

A una solución de 5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol) en etanol (4 ml) y agua (4 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (154 mg, 3,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (89 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,62 min, IEN+ [M+H] encontrado = 245.



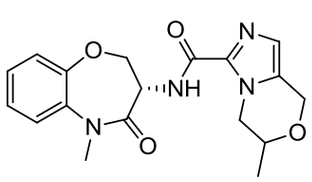
Etapa 3:

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

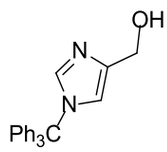
A una solución de ácido 5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (88,0 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (58 mg, 0,43 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (83 mg, 0,43 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (76 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 0-40 % en agua e hidróxido de amonio al 0,1 %) para proporcionar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] -5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (24 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,10 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,47 - 7,23 (m, 9H), 4,97 - 4,92 (m, 1H), 4,85 – 4,82 (m, 2H), 4,60 - 4,54 (m, 2H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05 – 3,01 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H). TR de CLEM = 1,88 min, *m/z* = 419 $[M + H]^+$.

CLEM (10- 80 % acetonitrilo en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,88/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 419.

Ejemplo 10: Método H

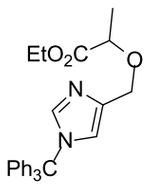


6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxamida



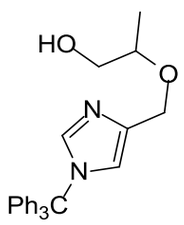
Etapa 1: (1-tritil-1H-imidazol-4-il) metanol

A una solución de (1*H*-imidazol-4-il) metanol (5,0 g, 51,0 mmol) y trietilamina (15,5 g, 152,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió lentamente (clorometanetriilo)tribenceno (15,6 g, 56,1 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y después se vertió en agua (300 ml). El sólido resulante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 100 ml) y se recristalizó en dioxano (300 ml) para proporcionar (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol (9,8 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,43 - 7,39 (m, 9H), 7,29 (s, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 4,89 - 4,86 (m, 1H), 4,33 - 4,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H).



Etapa 2: 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propanoato de etilo

A una solución de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol (6,0 g, 17,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se añadió en porciones hidruro sódico (60 %, 1,4 g, 35,2 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se añadió 2-bromopropanoato de etilo (6,4 g, 35,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 h más y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propanoato de etilo (2,0 g, rendimiento del 26 %) en forma de un aceite de color naranja: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) T_R = 0,81 min, *m/z* = 449,1 [M –C_2H_5+CH_3+ Na]$^+$.

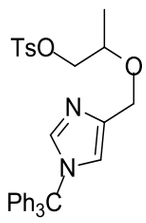


Etapa 3: 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propan-1-ol

A una solución de 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propanoato de etilo (2,00 g, 4,54 mmol) en metanol (40 ml) se añadió borohidruro sódico (0,86 g, 22,70 mmol) en pequeñas porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25ºC

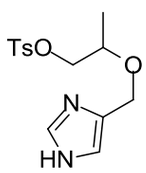
durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propan-1-ol en bruto (1,30 g, rendimiento del 72 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional:

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, IEN+ [M+Na] encontrado = 421,1.



Etapa 4: 4-metilbencenosulfonato de 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propilo

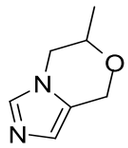
A una solución de 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propan-1-ol (1,3 g, 3,26 mmol) y trietilamina (1,0 g, 9,79 mmo) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de 4-metilbenceno -1-sulfonilo (0,8 g, 3,91 mmol) en pequeñas porciones. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 15 h. La reacción se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propilo en bruto (1,8 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,86 min, IEN+ [M+H] encontrado = 553,1.



Etapa 5: 4-metilbencenosulfonato 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((1H-imidazol-4-il)metoxi)propilo

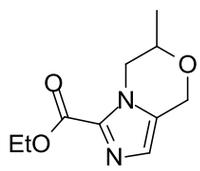
Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metoxi)propilo (1,8 g, 3,26 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 ml) se agitó a TA durante 3 h y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-((1H-imidazol-4-il)metoxi)propilo en bruto (1,0 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color rojo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación

adicional: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,64 min, IEN+ [M+H] encontrado = 310,9.



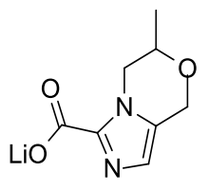
Etapa 6: 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazina

Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-((1H-imidazol-4-il)metoxi)propilo (1,0 g, 3,22 mmol) y carbonato de cesio (3,2 g, 9,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó a 80 ºC durante 15 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazina (0,2 g, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,19 min, IEN+ [M+H] encontrado = 139,1.



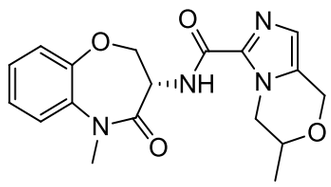
Etapa 7: 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazina (0,20 g, 1,45 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,70 g, 5,79 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a -40 ºC se añadió cloroformiato de etilo (0,24 g, 2,17 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxilato de etilo (0,09 g, rendimiento del 30 %) en forma de un aceite incoloro: TR de CLEM = 1,52 min, *m/z* = 211,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,52 min, IEN+ [M+H] encontrado = 211,2.



Etapa 8: 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxilato de litio

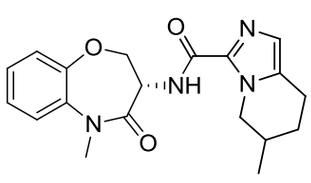
A una solución de 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxilato de etilo (90 mg, 0,43 mmol) en etanol (8 ml) y agua (4 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (180 mg, 4,28 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazina -3-carboxilato de litio (71 mg, rendimiento del 90,7 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



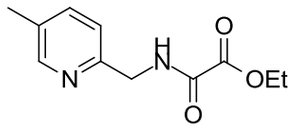
Etapa 9: 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxamida

A una solución de 6-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxilato de litio (71 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (53 mg, 0,39 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (75 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1.4]oxazepin-3-il)-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxamida (37 mg, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,39 - 8,36 (m, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,78 - 4,73 (m, 2H), 4,60 - 4,56 (m, 2H), 4,52 - 4,39 (m, 1H), 3,84 - 3,83 (m, 1H), 3,65 - 3,62 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). TR de CLEM = 1,21 min, *m/z* = 357,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % 2 min) tiempo de retención 1,21 min, IEN+ [M+H] encontrado = 357,2.

Ejemplo 11: Método I

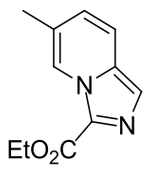


6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



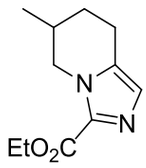
Etapa 1: 2-(((5-metilpiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoacetato de etilo

Una solución de (5-metilpiridin-2-il)metanamina (1,00 g, 8,19 mmol) y trietilamina (1,24 g, 12,28 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de etil oxalilo (1,23 g, 9,00 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 10 h y después se inactivó con carbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-[(5-metil-2-piridil)metilamino]-2-oxo-acetato de etilo (1,20 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un aceite de color pardo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* =7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



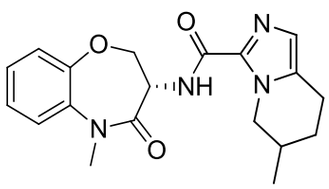
Etapa 2: 6-metilimidazo [1, 5-a] piridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-[(5-metil-2-piridil)metilamino]-2-oxo-acetato de etilo (1,0 g, 4,5 mmol) y oxicloruro de fósforo (28,0 g, 182,6 mmol) se calentó a 100 ºC durante 10 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se vertió en agua (20 ml) y se ajustó a pH = 8 añadiendo bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-metilimidazo[1,5a]piridin-3-carboxilato de etilo (250 mg, rendimiento del 27,2 %) en forma de un sólido de color pardo: CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención: 0,74 min, IEN+ [M+H] encontrado = 204,8.



Etapa 3: 6-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo

Una solución de 6-metilimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,98 mmol) en metanol (5 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (200 mg, 0,19 mmol). La mezcla se hidrogenó (0,345 MPa) a 20 ºC durante 24 h y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el 6-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo en bruto (200 mg, rendimiento del 98,1 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93 (s, 1H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 2,99 - 2,94 (m, 1H), 2,77 - 2,75 (m, 1H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).



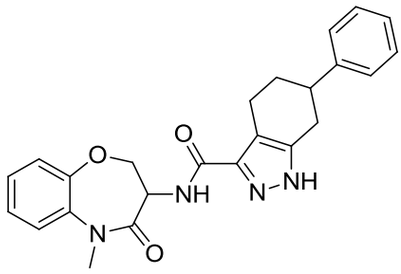
Etapa 4: 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

A una solución en agitación de 6-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 1,4 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (345 mg, 14,4 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad a presión de vacío para proporcionar 6-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de litio en bruto.

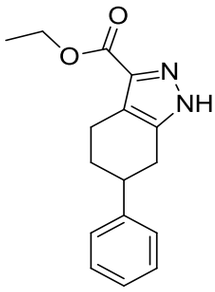
A una solución de 6-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de litio en bruto (70 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (53 mg, 0,39 mmol) y clorhidrato de N-1-((etilamina)etileno) -N_3,N_3-dimetilpropano-1,3-diamina (75 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 49 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetra

hidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (29 mg, rendimiento del 31,4 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 - 8,25 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,23 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 4,42 - 4,40 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,86 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,53 – 2,51 (m, 1H), 1,83 - 1,80 (m, 1 H), 1,38 - 1,32 (m, 1 H), 0,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H). CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + 0,1 % NH_4OH durante 3 min) tiempo de retención 1,90 min, IEN+ [M+H] encontrado = 355,2.

Ejemplo 12: Método J



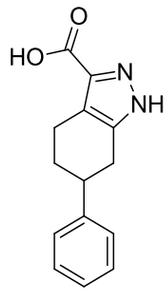
N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida



Etapa 1: 6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

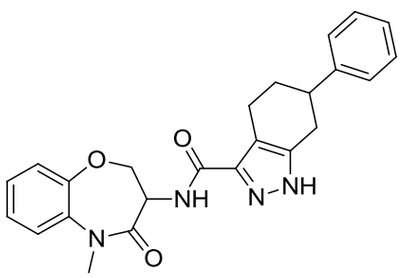
A una solución de 4-fenilciclohexanona (2,0 g, 11,48 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió pirrolidina (40,8 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 15 min y se añadió 2-diazoacetato de etilo (654,8 mg, 5,74 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 15 h y después se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 25 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 6-fenil- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (830 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un aceite de color pardo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)*δ* 7,35 - 7,32 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,15 - 2,12 (m, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,38 - 1,34

(m, 3H). CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,99 min, IEN+ [M+H] encontrado = 271,2.



Etapa 2: ácido 6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de 6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (8 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (354 mg, 14,8 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 22 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar ácido 6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico en bruto (320 mg, rendimiento del 89,3 %) en forma de un sólido de color amarillo usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,67 min, IEN+ [M+H] encontrado = 242,9.

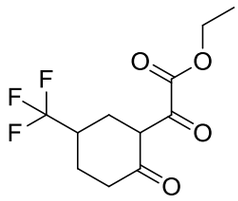


Etapa 3:
N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (189 mg, 0,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (105 mg, 0,78 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (100 mg, 0,52 mmol) y clorhidrato N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (150 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 40-70 % en agua e hidrato de amonio 0,05 %) para proporcionar

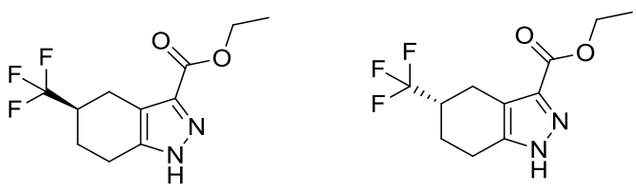
N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (77 mg, rendimiento del 34 % en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 6H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 4,52 - 4,48 (m, 1H), 4,44 - 4,41 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,93 - 2,69 (m, 4H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 1,93 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,78 (m, 1H). CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 2,03 min, IEN+ [M+H] encontrado = 417,2.

Ejemplo 13: Método K



Etapa 1: 2-oxo-2-[2-oxo-5-(trifluorometilo)ciclohexil]acetato de etilo

A una solución de 4-(trifluorometilo)ciclohexanona (15,0 g, 90,3 mmol) en etanol (45 ml) se añadió una solución de etóxido sódico (6,8 g, 100,0 mmol) en etanol (36 ml), seguido de oxalato de dietilo (13,19 g, 90,29 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 2-oxo-2-[2-oxo-5-(trifluorometilo)ciclohexil]acetato de etilo en bruto (33,0 g, rendimiento del 138 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,04 % durante 1,5min) tiempo de retención 0,861 min, IEN+ [M+H] encontrado = 266,9.



Etapa 2: 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de (R)-etilo y 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de (S)-etilo

A una solución de 2-oxo-2-[2-oxo-5-(trifluorometilo)ciclohexil]acetato de etilo (33,0 g, 90,3 mmol) en ácido acético glacial (33 ml) se añadió hidrato de hidrazina (6,2 g, 124,0 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 1 h a 25 ºC y después se ajustó a pH=8 con bicarbonato sódico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con metanol y

diclorometano (3 x 300 ml, metanol/diclorometano = 5:95). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(trifluorometil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo racémico (5,0 g, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanco. En un lote de 500 mg, los enantiómeros se separaron mediante SFC para proporcionar enantiómeros asignados arbitrariamente:

Pico 1 (Tiempo de retención: 3,36 min):

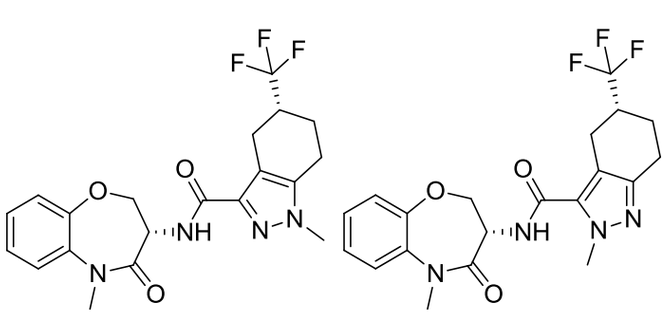
5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de (R)-etilo (180 mg, rendimiento del 36 %);

Pico 2 (Tiempo de retención 3,66 min):

5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de (S)-etilo (132 mg, rendimiento del 26 %)

Condición de SFC: Columna: Lux Cellulose-2 150×4,6 mm I.D, 3μm Fase móvil: A: CO_2 B:etanol (0,05 % DEA) Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y parada al 40 % durante 3 min, después al 5 % de B durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC.

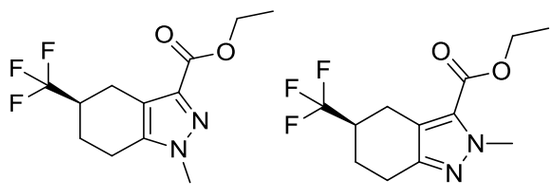
Ejemplo 14: Método L



(5R)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y (5R)-2-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida

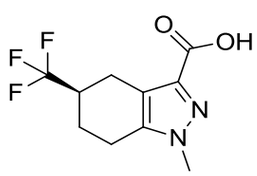
Etapa 3:

1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de (R)-etilo y 2-metil-5-(trifluorometil)-4, 5, 6, 7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato de (R)-etilo



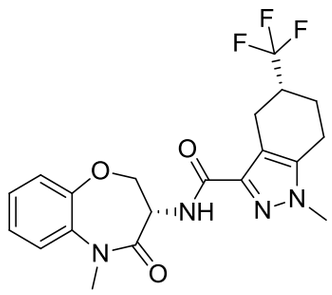
A una solución de (R)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo asignado arbitrariamente (180 mg, 0,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato potásico (104 mg, 0,76 mmol). Después de agitarse durante 30 min, se añadió yoduro de metilo (86 mg, 0,60 mmol) y se continuó agitando durante 15 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de (R)-etilo (Fr = 0,2, 72 mg, rendimiento del 37 %) y 2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro -2H-indazol-3-carboxilato de (R)-etilo (Fr = 0,5, 53 mg, rendimiento del 28 %): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40 - 4,35 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 2,81 - 2,50 (m, 3H), 2,38 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 1,82 - 1,67 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 0,835 min, *m/z* = 276,9 $[M + H]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,37 - 4,32 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,49 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 1H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,835 min, IEN+ [M+H] encontrado = 276,9 y tiempo de retención 0,895 min, IEN+ [M+H] encontrado = 276,9.

Etapa 4: Ácido (R)-1-metil-5-(trifluorometil)-4, 5, 6, 7-tetrahidroindazol-3-carboxílico



A una solución de (R)-1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxilato de etilo asignado arbitrariamente (72 mg, 0,26 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido potásico (73 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h

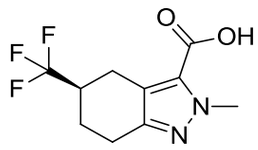
y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se ajustó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar ácido (R)-1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (52 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco usado sin purificación adicional en la siguiente etapa: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido fórmico al 0,04 % durante 2 min) tiempo de retención 1,10 min, IEN+ [M+H] encontrado = 249,0.



Etapa 5:

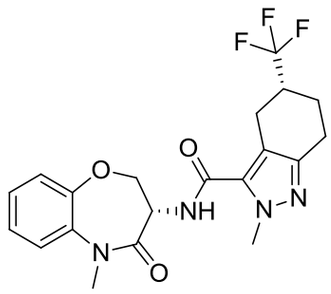
(5R)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución de ácido (R)-1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (52 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 1-1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (62 mg, 0,46 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro- 1,5-benzoxazepin-4-ona (88 mg, 0,46 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (88 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 % en agua y ácido fórmico al 0,225 %) para proporcionar
(5R)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida (21 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 4,97 - 4,94 (m, 1H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,37- 4,31 (m, 1H), 3,77(s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,68 - 2,45 (m, 3H), 2,26 - 2,21 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 1H). CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,64 min, IEN+ [M+H] encontrado = 423,2.



Etapa 6: Ácido (R)-2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxílico

A una solución de (R)-2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxilato de etilo (53 mg, 0,19 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido potásico (62 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se ajustó el pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido (R)-2-metil-5-(trifluorometil) -4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (53 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco usado sin purificación adicional en la siguiente etapa:CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,16 min, IEN+ [M+H] encontrado = 249,0.

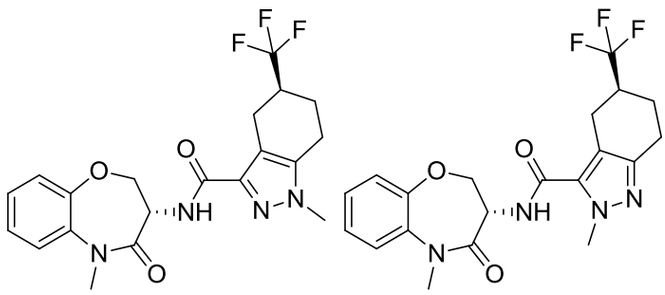


Etapa 7:
(5R)-2-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluoro metil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida

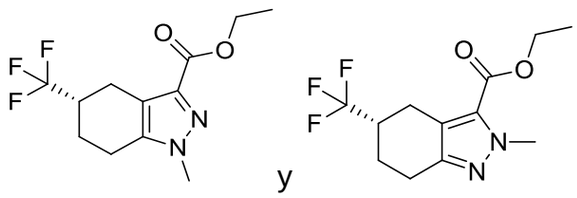
A una solución de ácido (5R)-2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (53 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió metilo (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (121 mg, 0,64 mmol), 1-1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (86 mg, 0,64 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (122 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 % en agua y ácido fórmico al 0,225 %) para proporcionar (5R)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin- 3-il]-5-(trifluorometil)

-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida (33 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 3H), 5,03 - 4,97 (m, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,87 - 2,30 (m, 4H), 2,26 - 2,22 (m, 1H), 1,77 -1,71(m,1H). CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 7 min) tiempo de retención 6,00 min, IEN+ [M+H] encontrado = 423,1.

Ejemplo 15: Método M



(5S)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y (5S)-2-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida

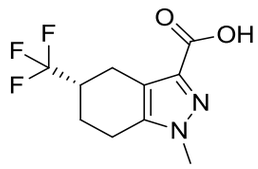


y

Etapa 1: 1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato (S)-etilo y 2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxilato (S)-etilo

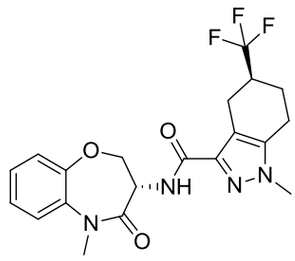
A una solución de (S)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (132 mg, 0,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato potásico (104 mg, 0,76 mmol). Después de agitarse durante 30 min, se añadió yoduro de metilo (86 mg, 0,60 mmol) y se continuó agitando durante 15 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por TLC prep.(acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de (S)-etilo (Fr =

0,2, 38 mg, rendimiento del 27,5 %) y 2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de (S)-etilo (Fr = 0,5, 86 mg, rendimiento del 62,3 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,83 min, IEN+ [M+H] encontrado = 276,9 y R_T = 0,89 min, *m/z* = 276,9 $[M + H]^+$.



Etapa 2: ácido (S)-1-metil-5-(trifluorometil)-4, 5, 6, 7-tetrahidroindazol-3-carboxílico

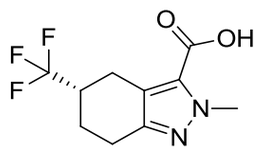
A una solución de 1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro- 1H-indazol-3-carboxilato de (S)-etilo (38 mg, 0,14 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido potásico (38 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se ajustó el pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar el producto ácido (R)-1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (38 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,12 min, IEN+ [M+H] encontrado = 249,0.



Etapa 3: (5S)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida

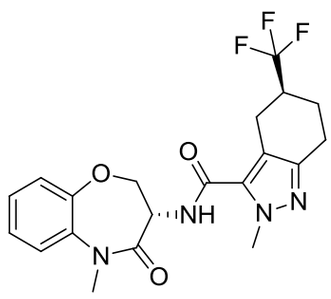
A una solución de ácido (S)-1-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (38 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió metil (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (88 mg, 0,46 mmol), 1-1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (62 mg, 0,46 mmol) y propano-1,3-diamina clorhidrato de

N[1]-((etilimino)metileno)-*N*[3],*N*[3]-dimetilo (88 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 % en agua y ácido fórmico al 0,225 %) para proporcionar (5S)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida (31 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 3H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,67 - 2,46 (m, 3H), 2,25 - 2,21 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H). CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético 0,03 % durante 7 min) tiempo de retención 6,20 min, IEN+ [M+H] encontrado = 423,2.



Etapa 4: ácido (S)-2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico

A una solución de 2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro- 1H-indazol-3-carboxilato de (S)-etilo (86 mg, 0,31 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido potásico (91 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se ajustó el pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido (R)-2-metil-5-(trifluorometil)- 4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (74 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,17 min, IEN+ [M+H] encontrado = 249,0.

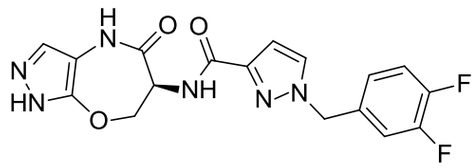


Etapa 5:

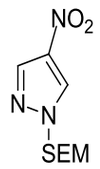
(5S)-2-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida

A una solución de ácido (S)-2-metil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (74 mg, 0,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió metil (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (121 mg, 0,64 mmol), 1-1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (86 mg, 0,64 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetil propano-1,3-diamina (122 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 % en agua y ácido fórmico al 0,225 %) para proporcionar (5S)-2-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida (33 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,17(m, 3H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,60 - 4,55(m, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 2,83 - 2,60 (m, 4H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H). CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 7 min) tiempo de retención 6,00 min, IEN+ [M+H] encontrado = 423,2.

Ejemplo 16: Método N



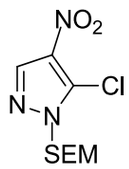
(*S*)-1-(3, 4-difluorobencil)-*N*-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



Etapa 1: 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol

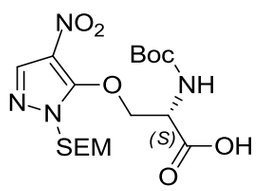
A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (30,0 g, 265 mmol) en tetrohidrofurano (400 ml) se añadió hidruro sódico (60 %, 15,9 g, 398 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió (2-(clorometoxi)etilo)trimetilsilano (66,3 g, 398 mmol)

a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol (60,0 g, rendimiento del 93 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol

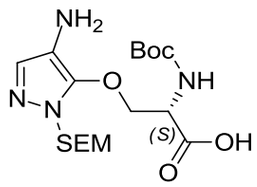
A una solución de 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (20,0 g, 82,2 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió bis(trimetilsililo)azanuro de litio (1 M en tetrahidrofurano, 89,0 ml, 89,0 mmol) a -78 ºC. La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió gota a gota hexacloroetano (21,3 g, 90,1 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (15,0 g, rendimiento del 66 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,61 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,86 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,05 (s, 9H).



Etapa 3: ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-((4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)oxi)propanoico

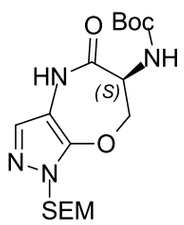
A una solución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (1,77 g, 8,64 mmol) en N, N-dimetilformamida (50 ml) se añadió hidruro sódico (60 %, 691 mg, 17,28 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h y después se añadió

5-cloro-4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol (2,40 g, 8,64 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 3 h y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino) -3-((4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)oxi)propanoico (1,00 g, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,99 min, IEN+ [M+H] encontrado = 469,1.



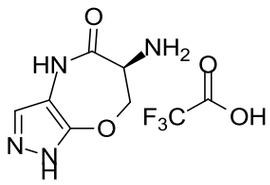
Etapa 4: ácido (*S*)-3-((4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)oxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico

A una solución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-((4-nitro-1-((2-(trimetilsililo) etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)oxi)propanoico (600 mg, 1,34 mmol) en metanol (50 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (212 mg, 2,00 mmol). La mezcla resultante se hidrogenó (0,345 MPa) a 20 ºC durante 2 h y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar ácido (*S*)-3-((4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)oxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoic o en bruto (500 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite de color amarillo: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,831 min, IEN+ [M+H] encontrado = 417,2.



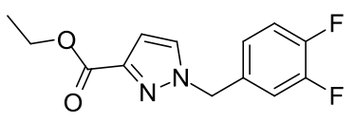
Etapa 5: (5-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)- 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo [3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución de ácido (*S*)-3-((4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)oxi) -2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (500 mg, 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (275 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar (5-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin -6-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (300 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,35 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,62 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,48(s, 9H), 0,93 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).



Etapa 6: 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-6-amino-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4*H*)-ona

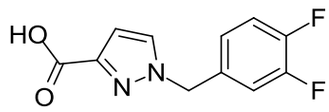
A una solución de (5-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) -4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (565 mg, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-6-amino-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4*H*)-ona (70 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.



Etapa 7: 1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

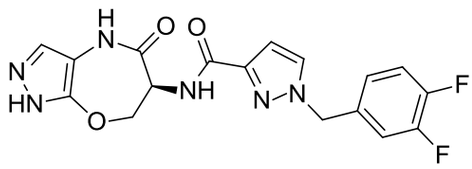
Una mezcla de 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,4 g, 9,66 mmol), 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (1,0 g, 4,83 mmol) e hidróxido potásico (0,27 g, 4,83 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a 70 ºC durante 12 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo

resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(3,4-difluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,25 min, IEN+ [M+H] encontrado = 266,9.



Etapa 8: ácido 1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxílico

A una mezcla de 1-(3,4-difluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etil metilo (1,2 g, 4,51 mmol) en etanol (40 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido potásico (2,5 g, 45,07 mmol), se agitó a 25 ºC durante 13 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió con agua (5 ml) y se ajustó el pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. El sólido resulante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,73 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,07 min, IEN+ [M+H] encontrado = 238,9.

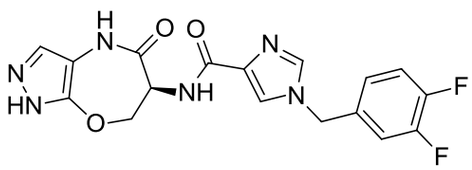


Etapa 9: (*S*)-1-(3,4-difluorobencil)-*N*-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida

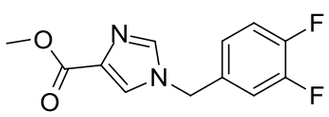
A una solución de 2,2,2-trifluoroacetate (*S*)-6-amino-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4*H*)-ona (70,0 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió ácido 1-(3,4-difluorobencil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (71,4 mg, 0,30 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (40,5 mg, 0,30 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (57,3 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 16 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 18-48 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar (*S*)-1-(3,4-difluorobencil)-*N*-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]

oxazepin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (5,9 mg, rendimiento del 6,1 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,89 - 4,85 (m, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 1H), 4,33 - 4,28 (m, 1H). CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,74 min, IEN+ [M+H] encontrado = 389,0.

Ejemplo 17: Método O

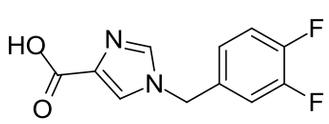


1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-5-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida



Etapa 1: 1-(3,4-difluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (10,0 g, 48,3 mmol), 1H-imidazol-4-carboxilato (12,2 g, 96,6 mmol) e hidróxido potásico (5,4 g, 96,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se calentó a 70 ºC durante 12 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(3,4-difluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (5,0 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,70 min, IEN+ [M+H] encontrado = 252,8.

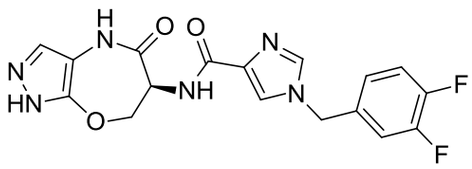


Etapa 2: ácido 1-(3,4-difluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxílico

A una mezcla de 1-(3,4-difluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (5,0 g, 19,07 mmol) en etanol (50 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido potásico (5,4 g, 95,34 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 13 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó el pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. El sólido resulante se recogió por filtración y se secó a presión

reducida para proporcionar ácido 1-(3,4-difluorobencil)-1H-imidazol-4-carboxílico (4,5 g, rendimiento del 99,1 %) en forma de un sólido de color blanco:

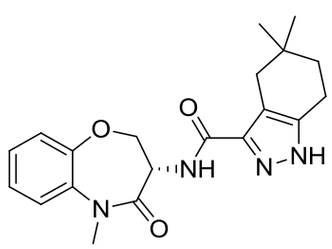
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,22 min, IEN+ [M+H] encontrado = 238,8.



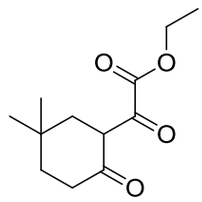
Etapa 3: 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-5-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo-[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida

A una solución de 2,2,2-trifluoroacetate de (*S*)-6-amino-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4*H*)-ona (70 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió ácido 1-(3,4-difluorobencil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (71 mg, 0,30 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (41 mg, 0,30 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (57 mg, 0,30 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 16 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar (*S*)-1-(3,4-difluorobencil)-*N*-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]-oxazepin-6-il)-1*H*-imidazol-4-carboxamida (4,9 mg, rendimiento del 5,1 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,82 - 4,50 (m, 1H), 4,51 - 4,48 (m, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H). CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,36 min, IEN+ [M+H] encontrado = 389,1.

Ejemplo 18: Método P

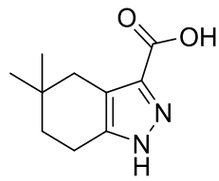


5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,4,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida



Etapa 1: 2-(5,5-dimetil-2-oxociclohexil)-2-oxoacetato de etilo

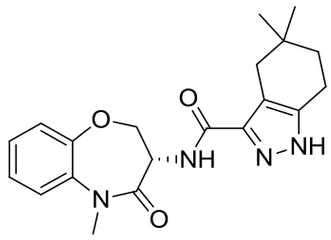
A una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (2,5 g, 19,8 mmol) en etanol (30 ml) se añadió una solución de etóxido sódico (1,5 g, 21,8 mmol) en etanol (30 ml), seguido de oxalato de dietilo (2,9 g, 19,8 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 2-(5,5-dimetil-2-oxociclohexilo) -2-oxoacetato de etilo en bruto (4,5 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de 2-(5,5-dimetil-2-oxociclohexil)-2-oxoacetato de etilo (4,47 g, 21,8 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,18 g, 21,8 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y después se ajustó a pH = 8 mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con metanol y diclorometano (3 x 300 ml, metanol/diclorometano = 5:95). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar etilo 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro- 1H-indazol-3-carboxilato (700 mg). El material anterior se disolvió en THF (10 ml) y agua (2 ml), y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (500 mg, 11,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Después, la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de HCl 1 M. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, rendimiento del 2,5 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco:

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,04 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,66 min, IEN+ [M+H] encontrado = 195,1.

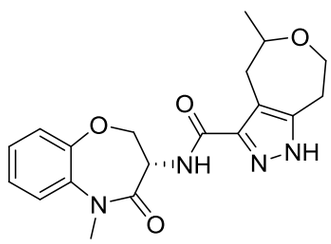


Etapa 3:

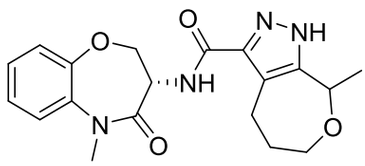
5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,4,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, 0,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (76 mg, 0,56 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (108 mg, 0,56 mmol) y clorhidrato de N-1-((etilamina)etileno)-N_3,N_3-dimetilpropano-1,3-diamina (108 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 45-75 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,4,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida (30 mg, rendimiento del 15,8 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 4,82 – 4,77 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 0,88 (s, 6H). CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,04 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,86 min, IEN+ [M+H] encontrado = 369,0.

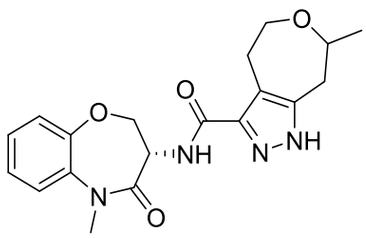
Ejemplo 19: Método Q



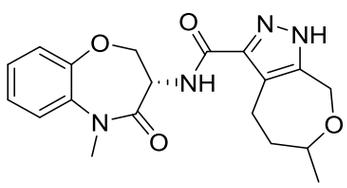
5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida



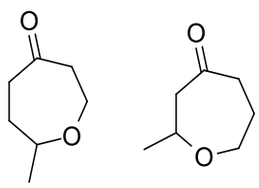
8-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida

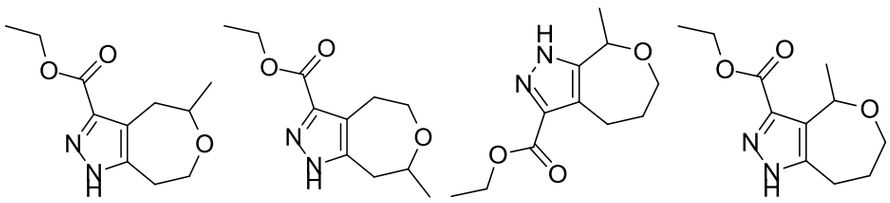


6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



Etapa 1: 7-metiloxepan-4-ona y 2-metiloxepan-4-ona

A una solución de 2-metildihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (3,0 g, 26,68 mmol) en diclorometano (60 ml) y éter etílico de fluoruro de boro (8,1 ml, 48 % éter etílico) se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (14,5 ml, 28,91 mmol, 2 M en hexano) a -30 ºC. Después de la adición, la solución resultante se agitó durante 1 h a -30 ºC y se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de 7-metiloxepan-4-ona y 2-metiloxepan-4-ona (1,2 g, rendimiento del 35,1 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 5-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo;

7-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo;

8-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo y

6-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 7-metiloxepan-4-ona y 2-metiloxepan-4-ona (1,00 g, 7,8 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) se añadió diazoacetato de etilo (1,07 g, 9,4 mmol), pirrolidina (0,11 g, 1,56 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h y se diluyó con agua (20 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar:

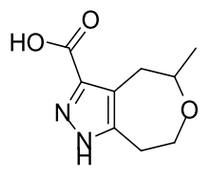
5-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (120 mg, rendimiento del 6,9 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,38 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 3,06 - 3,05 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H);

7-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (120 mg, rendimiento del 6,9 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H);

8-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (250 mg, rendimiento del 14,3 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,33 - 4,28 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) y

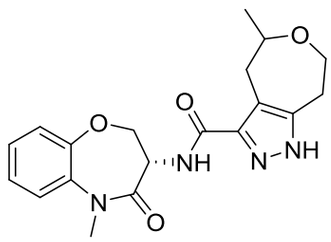
6-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (250 mg, rendimiento del 14,3 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 4,92 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 2H), 3,86 - 3,82 (m, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,64 - 1,61 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).



Etapa 3: ácido 5-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico

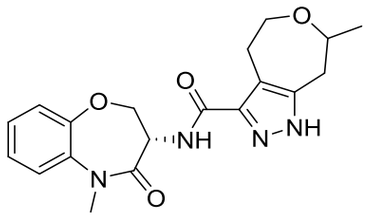
A una solución de 5-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (110 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (118 mg, 4,91 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar el ácido 5-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico en bruto (100 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,86 min, IEN+ [M+H] encontrado =196,9.



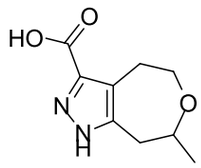
Etapa 4: 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 5-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico (50,0 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (41,3 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (58,6 mg, 0,31 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (53,9 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (50-80 % metanol en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar 5-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,7,8-tetrahidro

-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida (30,0 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (s, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 4,82 - 4,79 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,37 - 4,35 (m, 1H), 4,07 - 4,04 (m, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,78 min, IEN+ [M+H] encontrado =371,0.

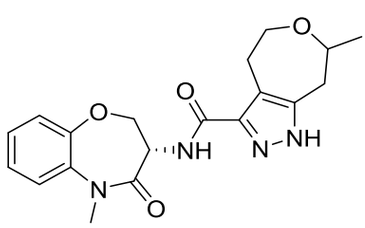


7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida



Etapa 5: ácido 7-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico

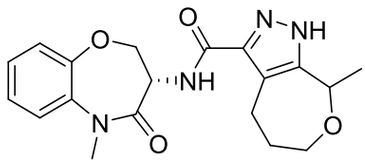
A una solución de 7-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (120 mg, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (128 mg, 5,35 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 7-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico en bruto (100 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco usado sin purificación adicional en la siguiente etapa:CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,85 min, IEN+ [M+H] encontrado =197,0.



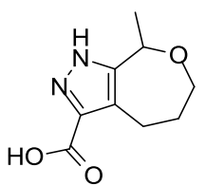
Etapa 6: 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-q3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 7-metil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico (50,0 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (41,3 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (58,6 mg, 0,31 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (53,9 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (50-80 % metanol en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar 7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,7,8-tetrahidro -1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,23 (m, 1H), 4,84 - 4,79 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,05 - 4,01 (m, 1H), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,78 min, IEN+ [M+H] encontrado =371,0.



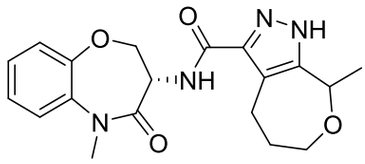
8-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



Etapa 7: ácido 8-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

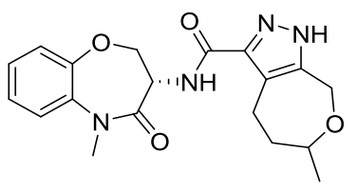
A una solución de 8-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (250 mg, 1,11 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (267 mg, 11,15 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato

sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 8-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico en bruto (200 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,26 min, IEN+ [M+H] encontrado =197,2.

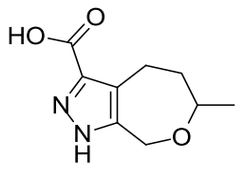


Etapa 8: 8-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 8-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (70,0 mg, 0,35 mol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (57,9 mg, 0,43 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (82,1 mg, 0,43 mmol), y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (75,4 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 21-51 % en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar 8-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin- 3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (65 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,09 - 4,07 (m, 1H), 3,73 - 3,70 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 - 3,17 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,62 - 1,59 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,78 min, IEN+ [M+H] encontrado =371,0.

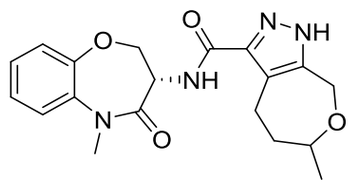


6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



Etapa 9: ácido 6-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

A una solución de 6-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (250 mg, 1,11 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (267 mg, 11,15 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar el ácido 6-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico en bruto (200 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,27 min, IEN+ [M+H] encontrado =197,2.

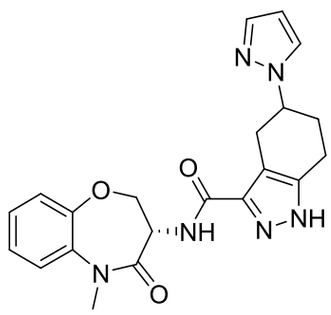


Etapa 10: 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

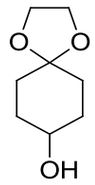
A una solución de ácido 6-metil-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (70,0 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (57,9 mg, 0,43 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (82,1 mg, 0,43 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (75,4 mg, 0,39 mmol), La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 23-53 % en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1*H*-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (62 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) ð 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 3H), 3,78 - 3,74 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,49 - 2,47 (m, 1H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). CLEM

(acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+ [M+H] encontrado =371,1.

Ejemplo 20: Método R

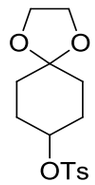


N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol

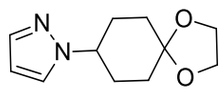
A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (10,0 g, 64,0 mmol) en metanol (150 ml) se añadió borohidruro sódico (2,5 g, 66,1 mmol) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 20 ºC durante 3 h y después se vertió en agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un lecho de algodón y el filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (7,0 g, rendimiento del 69 %) usado sin purificación adicional en la siguiente etapa:RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95 - 3,91 (m, 4H), 3,80 - 3,77 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 4H), 1,69 - 1,56 (m, 5H).



Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo

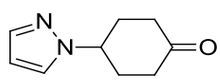
Una solución de l,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (7,0 g, 44,25 mmol) en piridina (70 ml) se trató con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (10,1 g, 53,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de salmuera (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 0,5 M (100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo (10,0 g, rendimiento del 72,3 %) en forma de un líquido transparente que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa:RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 6H), 1,54 - 1,50 (m, 2H).



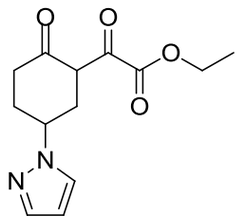
Etapa 3: 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol

A una mezcla de hidruro sódico (60 %, 0,97 g, 24,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió lentamente 1H-pirazol (1,65 g, 24,24 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió 4-metilbencenosulfonato de l,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo (6,26 g, 20,03 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min y a 60 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice**,** malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar l-(l,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-lH-pirazol (2,0 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,20 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 3,87 - 3,90 (m, 4H), 1,98 - 1,93 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 4H).



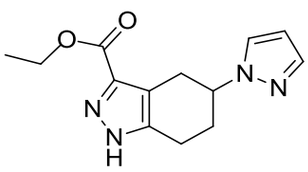
Etapa 4: 4-(1H-pirazol-1-il)ciclohexanona

Una solución de l-(l,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-l*H*-pirazol (2,0 g, 9,60 mmol) y HCl al 36 % (4,9 g, 48,02 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 4-(lH-pirazol-l-il)ciclohexanona en bruto (1,5 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,26 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 6H).



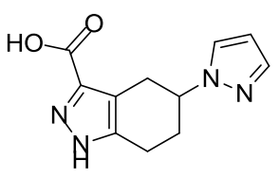
Etapa 5: 2-oxo-2-(2-oxo-5-(1H-pirazol-1-il)ciclohexilo)acetato de etilo

A una solución de 4-pirazol-1-ilciclohexanona (1,2 g, 7,31 mmol) en etanol (15 ml) se añadió una solución de etanóxido sódico en etanol (10 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min más y se añadió oxalato de dietilo (1,1 g, 7,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 2-oxo-2-(2-oxo-5-pirazol-1-il-ciclohexilo)acetato de etilo (2,0 g, rendimiento por encima del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



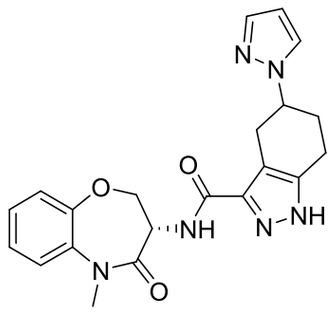
Etapa 6: 5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-oxo-2-(2-oxo-5-pirazol-1-il-ciclohexilo)acetato de etilo (1,90 g, 7,19 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió hidrazina al 50 % en agua (0,52 g, 8,04 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de saturado bicarbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo con metanol/diclorometano (3 x 50 ml, 1:10). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-pirazol-1-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color amarillo: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,61 min, IEN+ [M+H] encontrado = 260,9.



Etapa 7: ácido 5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de 5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (92 mg, 3,83 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 20 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y después se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhidrico 1 N. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (100 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,36 min, IEN+ [M+H] encontrado =233,2.

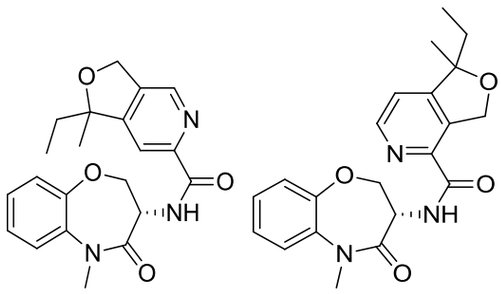


Etapa 8:

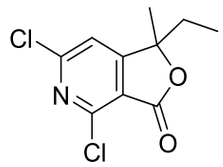
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución de 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (49 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (69 mg, 0,36 mmol), ácido 6,6-dimetil-1,4,5,8-tetrahidrooxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (63 mg, 0,30 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (64 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 28-58 % en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (60 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (s a, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 6,26 - 6,18 (m, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,62 - 4,46 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,98 - 2,65 (m, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 2H). CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,78 min, IEN+ [M+H] encontrado =407,1.

Ejemplo 21: Método S

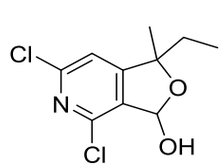


1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida y 1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxamida



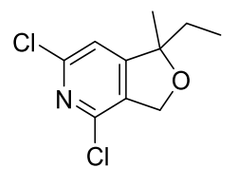
Etapa 1: 4,6-dicloro-1-etil-1-metilfuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 16 ml, 40 mmol) a una solución de diisopropilamina (4,7 g, 46,5 mmol) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 40 min y se añadió una solución de ácido 2,6-dicloronicotínico (3 g, 15,6 mmol) en tertahidrofurano (30 ml) a la mezcla de reacción a -78 ºC y la mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 3 h. Se añadió gota a gota butanona (10 g, 139 mmol) a la mezcla de reacción at -78 ºC y la mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC, se inactivó con cloruro de amonio sat. a pH 7 y se acidificó con HCl 3 N a pH 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo : éter de petróleo de 8 : 1 a 6 : 1 a 4 : 1) para proporcionar 4,6-dicloro-1-etil-1-metilfuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona en forma de un sólido de color pardo (1,3 g, rendimiento del 34 %). CLEM: *m/z* = 246,0/ 248,1 [M+1]. Columna: MERCK RP18 (50-3). Fase móvil: H_2O(0,01 %TFA) (A) / ACN(0,01 % TFA)(B) Programa de elusión: Gradiente del 10 al 95 % de B en 1,8 min a 2,0 ml/min. Temperatura: 45 ºC. Gradiente de 3 min.



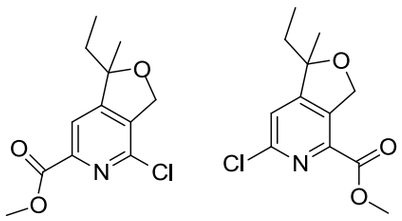
Etapa 2: 4,6-dicloro-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol

A una suspensión agitada de 4,6-dicloro-1-etil-1-metilfuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (1,3 g, 5,28 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 12 ml, 12 mmol) a -78ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 1,5 h y se inactivó gota a gota con cloruro de amonio saturado (50 ml) a -78ºC. La mezcla se calentó lentamente a TA y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 4 : 1 a 2 : 1 acetato de etilo : éter de petróleo) para proporcionar 4,6-dicloro-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol (1 g, rendimiento 76 %) en forma de un aceite incoloro: CLEM: *m/z* = 248,0/ 250,1 [M+1]. Columna: MERCK RP18 (50-3). Fase móvil: H_2O(0,01 %TFA) (A) / ACN(0,01 % TFA)(B) Programa de elusión: Gradiente de 10 a 95 % de B en 1,8 min a 2,0 ml/min. Temperatura: 45 ºC. gradiente de 3 min.



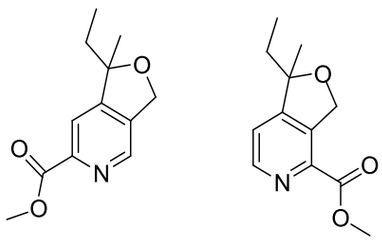
Etapa 3: 4,6-dicloro-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina

A una solución en agitación de 4,6-dicloro-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol (1 g, 4,06 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,5 ml, 20,1 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min. Se añadió gota a gota trietilsilano (2 ml, 12,55 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC y la mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se ajustó a pH = 7 mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La capa de acetato de etilo se separó, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 8 : 1 acetato de etilo : éter de petróleo) para proporcionar 4,6-dicloro-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina (0,83 g, rendimiento 88 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. CLEM: *m/z* = 232,1/ 234,1 [M+1]. Columna: MERCK RP18 (50-3). Fase móvil: H_2O (TFA al 0,01 %) (A) / ACN(TFA al 0,01 %)(B) Programa de elusión: Gradiente de 10 a 95 % de B en 1,8 min a 2,0 ml/min. Temperatura: 45 ºC. gradiente de 3 min.



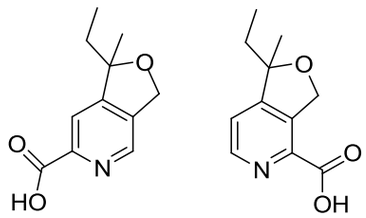
Etapa 1: 4-cloro-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo y 6-cloro-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo

A una solución de 4,6-dicloro-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridina (0,50 g, 2,15 mmol) en metanol (10 ml) se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,16 g, 0,22 mmol) y trietilamina (2,18 g, 21,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 15 h en una atmósfera de monóxido de carbono (0,172 MPa). Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo y 6-cloro-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (140 mg (mezcla 3:1), 0,55 mmol, rendimiento de la mezcla 25,5 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó según estaba en la siguiente etapa sin purificación adicional.



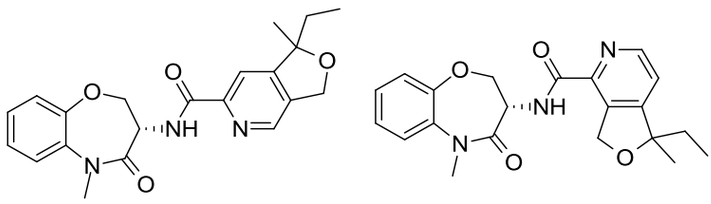
Etapa 2: 1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo y 1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo

A una solución de 4-cloro-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo y 6-cloro-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (140 mg, 0,55 mmol) en metanol (10 ml) se añadió paladio al 10 % (437 mg, 0,41 mmol) sobre carbono. La mezcla de reacción se hidrogenó (0,103 MPa) a 20 ºC durante 1 h y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 1-etil-1-metil-3H- furo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo y 1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin- 6-carboxilato de metilo (100 mg, rendimiento del 82,6 %) en forma de un aceite de color amarillo: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,65 min, IEN+ [M+H] encontrado = 222.



Etapa 3: ácido 1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico y ácido 1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxílico

A una solución de 1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo y 1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (202 mg, 4,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 15 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico y ácido 1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxílico (50 mg, rendimiento del 50,5 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

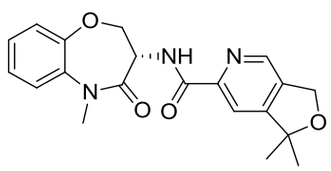


Etapa 4:
1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida y
1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxamida

A una solución de ácido 1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico y ácido 1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (mezcla 3:1, 41 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (59 mg, 0,31 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (35 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 40-70 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar:

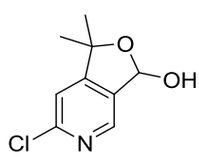
1-etil-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida (15 mg, rendimiento del 20,7 %) en forma de un sólido de color blanco y 1-etil-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo[3,4-c]piridin-4-carboxamida (7 mg, rendimiento del 9,6 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,25 (m, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 4,41 (t, *J* = 9,6, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,2, 3H); CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) T_R = 0,87 min, *m/z* =382,0 $[M + H]^+$ y RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 5,33 - 5,28 (m, 2H), 5,02 - 4,97 (m, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,63 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) T_R = 1,17 min, *m/z* =382,3 $[M + H]^+$.

Ejemplo 22: Método T



(S)-1,1-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

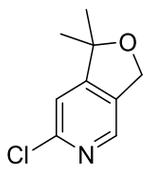
6-Cloro-1,1-dimetilfuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona y materiales de partida similares para el Método T se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con procedimientos ejemplares mostrados en: documento WO 2005080342 A1; documento WO 2005074939 A1; y documento WO 2004029026 A1.



Etapa 1: 6-cloro-1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol

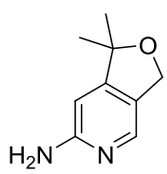
Una solución en agitación de 6-cloro-1,1-dimetilfuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (18,5 g, 0,09362 mol) en tolueno seco (300 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -70^{0}C, se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (197,24 ml, 0,18724 mol, 1 M en Tolueno) y la mezcla de reacción y se dejó en agitación a -70 ºC durante 3 h. La

mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2x 200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 %: éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol (17,5 g, 94 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,4 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,2- 6,40 s a, 1H), 6,35 (s, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).



Etapa 2: 6-cloro-1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina

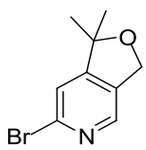
Se disolvió 6-cloro-1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol (17,5 g, 0,0877 mol) en diclorometano seco y se enfrió a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. A la solución agitada se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (32,66 ml 0.438 mol.) y se agitó durante 30 min a 0 ºC. Se añadió trietil silano (42,47 ml, 0.263 mol) a la mezcla de reacción a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 %:éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina (15,2 g, 94 %): TR de CLEM = 1,55 min, *m/z* = 184,04 $[M + H]^+$. Columna: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1X50 mm) 1,7u; MP :A: 0,05 %FA en Agua, B: 0,05 %FA en Acetonitrilo; T/%B : 0/10,0,5/10, 1/35, 1,5/45, 2,3/90, 3,2/90, 3,6/10, 4/10; Flujo: 0,55 ml; Diluyente: ACN+agua (70:30); Temp. de columna:35 ºC.



Etapa 3: 1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-amina

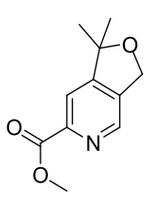
A una solución en agitación de 6-cloro-1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina (15,0 g, 0,082 mol) en tetrahidrofurano seco se añadió benzofenona imina (15,39 g, 0.085 mol.) y carbonato de cesio (39,92 g, 0,12254) en una atmósfera de nitrógeno .La

solución resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min y se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binapfilo (1,88 g, 0,003 mol) y acetato de paladio(II) (0,440 g, 0,002 mol.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 11 h. La reacción se enfrió a TA, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano, se enfrió a 0 ºC y se añadió HCl 2 N (30 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con éter y la capa acuosa se ajustó a pH = 8 mediante la adición de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-amina (3 g, 29 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,09 min, *m/z* = 165,11 $[M + H]^+$.



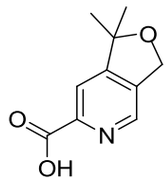
Etapa 4: 6-bromo-1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina

A una solución de 1,1-dimetil-3*H*-furo[3,4-c]piridin-6-amina (200 mg, 1,22 mmol) en ácido bromhídrico (0,06 ml, 1,22 mmol) se añadió nitrito sódico (210 mg, 3,05 mmol) en agua (0,2 ml) y bromo (0,12 ml, 2,44 mmol) a -25 ºC. La reacción se agitó a -25 ºC durante 1 h y se calentó a 15 ºC durante 30 min. La solución se diluyó con hidróxido sódico 5 M (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-1,1-dimetil-3H-furo[3,4-c]piridina (150 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



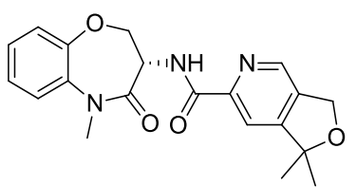
Etapa 5: 1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo

A una solución de 6-bromo-1,1-dimetil-3H-furo[3,4-c]piridina (150 mg, 0,66 mmol) en metanol (10 ml) se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (48 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (665 mg, 6,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 15 h en una atmósfera de monóxido de carbono (0,172 MPa). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 1,1-dimetil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo (100 mg, rendimiento del 73,4 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido: CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,97 min, IEN+ [M+H] encontrado = 208,2.



Etapa 6: ácido 1,1-dimetil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico

A una solución de 1,1-dimetil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (202 mg, 4,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 15 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y después se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 15 ml). Las capas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar ácido 1,1-dimetil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico en bruto (50 mg, rendimiento del 53,9 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

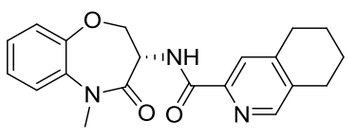


Etapa 7: S)-1,1-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]-oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

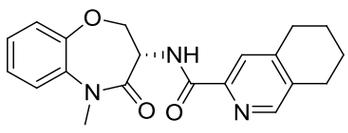
A una solución de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió ácido 1,1-dimetil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (56 mg, 0,29 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (60 mg, 0,31 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (42 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

15 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 35-65 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar
1,1-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida (18 mg, rendimiento del 18,8 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,44 - 7,43 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,25 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,65 - 4,62 (m 1H), 4,43 - 3,98 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,84 min, IEN+ [M+H] encontrado =368,0.

Ejemplo 23: Método U



(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

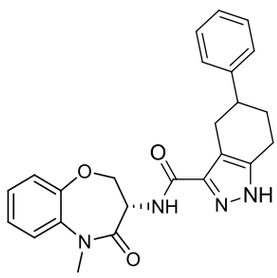


Etapa 1:
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

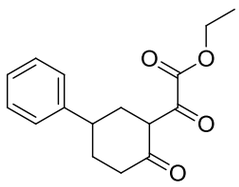
A una solución de ácido 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (80 mg, 0,45 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (96 mg, 0,50 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (104 mg, 0,54 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (73 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 0-40 % en agua e hidróxido de amonio al 0,1 %) para proporcionar
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida (26 mg, rendimiento del 16,5 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 5,02 - 4,97 (m, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,37 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,83 - 2,81 (m, 4H), 1,87 - 1,82 (m, 4H). CLEM (acetonitrilo

al 10- 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,15 min, IEN+ [M+H] encontrado = 352,2.

Ejemplo 24: Método V

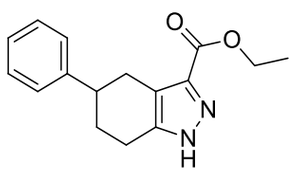


N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida



Etapa 1: 2-oxo-2-(2-oxo-5-fenilciclohexilo)acetato de etilo

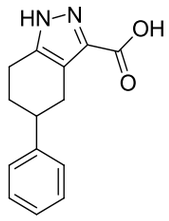
A una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (2,50 g, 19,8 mmol) en etanol (30 ml) se añadió una solución de etóxido sódico (1,48 g, 21,8 mmol) en etanol (30 ml), seguido de oxalato de dietilo (2,9 g, 19,8 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 2-oxo-2-(2-oxo-5-fenilciclohexilo)acetato de etilo en bruto (5,4 g, rendimiento del 99,4 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

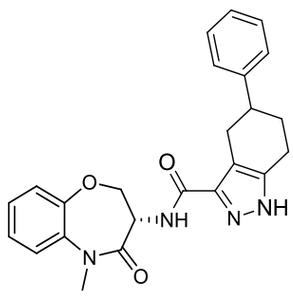
A una solución de 2-oxo-2-(2-oxo-5-fenilciclohexilo)acetato de etilo (5,4 g, 19,7 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,09 g, 21,8 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y después se ajustó a pH = 8 mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso. El sólido resulante se recogió por filtración y se secó para proporcionar 5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo en

bruto (1,5 g, rendimiento del 28 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3: ácido 5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico

A una solución de 5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (405 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (4 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (621 mg, 14,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 25 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó el pH = 3 mediante la adición de ácido clorhidrico 1 N. El sólido resulante se recogió por filtración y se secó para proporcionar ácido 5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico en bruto (330 mg, rendimiento del 90,9 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,77 min, IEN+ [M+H] encontrado = 242,9.

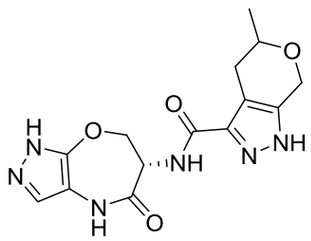


Etapa 4:
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de ácido 5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (94 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,39 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (75 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h y después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (actonitrilo al 42-72 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-4,5,6,7-tetra

hidro-1H-indazol-3-carboxamida (73 mg, rendimiento del 67,6 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ12,95 (s, 1H), 7,97 - 7,95 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 6H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m,1H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 2H). CLEM (acetonitrilo del 80 al 10 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,19 min, IEN+ [M+H] encontrado = 417,3.

Ejemplo 25: Método W

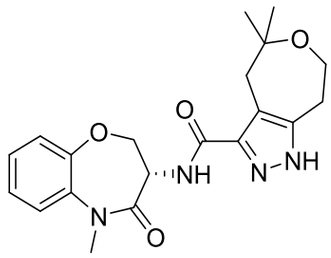


5-metil-*N*-((*S*)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-*c*]pirazol-3-carboxamida

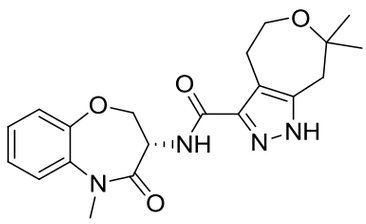
A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-6-amino-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4*H*)-ona (70 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (41 mg, 0,30 mmol), ácido 5-metil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-*c*]pirazol-3-carboxílico (55 mg, 0,30 mmol), y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (57 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 16 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 0 al 27 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar
5-metil-*N*-((*S*)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-*c*]pirazol-3-carboxamida (3,3 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 1 H), 4,91 - 4,74 (m, 3 H), 4,58 - 4,54 (m, 1 H), 4,39 - 4,35 (m, 1 H), 3,75 - 3,71 (m, 1 H), 3,00 - 2,88 (m, 1 H), 2,55 - 2,51 (m, 1 H), 1,36 (d, *J* = 3,2 Hz, 3 H). CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,35 min, IEN+ [M+H] encontrado =333,0.

Ejemplo 26: Método X

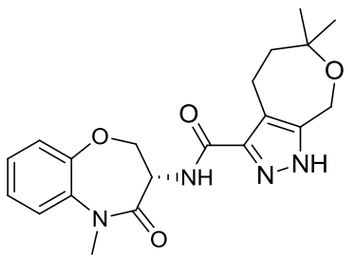
(S)-5,5-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida

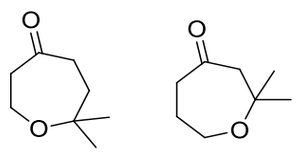


(S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida



(S)-6,6-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida





Etapa 1: 7, 7-dimetiloxepan-4-ona y 2, 2-dimetiloxepan-4-ona

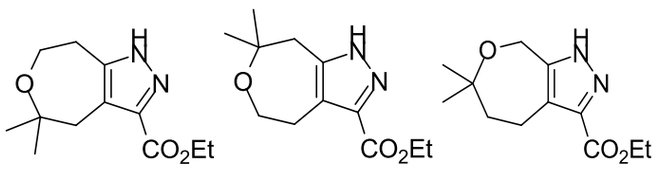
A una solución de 2, 2-dimetiltetrahidropiran-4-ona (10,4 g, 81,14 mmol) en diclorometano (40 ml) y éter etílico de fluoruro de boro (11,2 ml,48 % etilo éter) se añadió gota a gota (diazometilo)trimetilsilano (48,0 ml, 96,0 mmol, 2 M en hexano) a -30 ºC. Después de la adición, la solución resultante se agitó durante 1 h a -30 ºC y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200,

acetato de etilo del 0 al 18 % en éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de 7,7-dimetiloxepan-4-ona y 2,2-dimetiloxepan-4-ona (2,6 g, rendimiento del 22,5 %, proporción 1:1) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: 5,5-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo;

7,7-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo;

6,6-dimetil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 7,7-dimetiloxepan-4-ona y 2,2-dimetiloxepan-4-ona (2,6 g, 18,3 mmol) y pirrolidina (85 mg, 1,2 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió lentamente diazoacetato de etilo (1,39 g, 12,2 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó a 22 ºC durante 16 h y se vertió en agua (30 ml). Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 18 % en éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de tres regio-isómeros (900 mg, rendimiento del 20,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. Los regioisómeros se separaron por SFC para proporcionar:

Pico 1 (Tiempo de retención 3,31 min), 5,5-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c] pirazol-3-carboxilato de etilo (200 mg): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,38 - 4,33 (m, 2H), 3,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,00 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 6,00 Hz, 2H), 1,21 (s, 6H)

Pico 2 (Tiempo de retención 3,37 min), 7,7-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c] pirazol-3-carboxilato de etilo (150 mg) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 4,39 - 4,34 (m, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,08 - 3,03 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,23 (s, 6H)

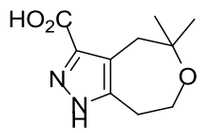
Pico 3 (Tiempo de retención 6,30 min), 6,6-dimetil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c] pirazol-3-carboxilato de etilo (150 mg) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 4,68 (s, 2H), 4,40 - 4,35 (m, 2H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 6H).

Condiciones de SFC

Columna: Chiralpak AD-3 150×4,6 mm I.D, 3um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y parada al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min

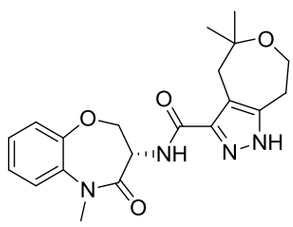
Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35℃

Columna: Chiralpak AY 150×4,6 mm I.D, 3um Fase móvil: A: CO2 B: iso-propanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y parada al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35℃.



Etapa 3: ácido 5,5-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico

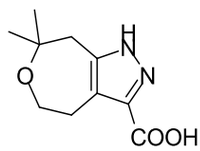
A una solución de 5,5-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (100 mg, 4,20 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhidrico 1 N. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 5,5-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico (160 mg, rendimiento del 90,7 %) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,76 min, IEN+ [M+H] encontrado =211,2.



Etapa 4: (S)-5,5-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida

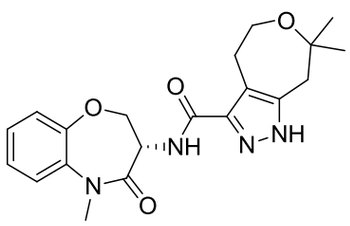
A una solución de 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (77 mg, 0,40 mmol) ácido 5,5-dimetil-1,4,7,8-tetrahidrooxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico

(70 mg, 0,33 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (70 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 26-56 % en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar (S)-5,5-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida (95 mg, rendimiento del 74,9 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,41 - 4,37 (m, 1H), 3,77 - 3,75 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,82 - 2,79 (m, 2H), 1,04 (s, 6H). TR de CLEM = 0,80 min, *m/z* = 385,1 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, IEN+ [M+H] encontrado =385,1.



Etapa 5: ácido 7,7-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico

A una solución de 7,7-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (75 mg, 3,15 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhidrico 1 N. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 7,7-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico (95 mg, rendimiento del 71,8 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,80 min, *m/z* = 211,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,80 min, IEN+ [M+H] encontrado =211,2.

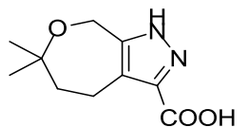


Etapa 6:

(S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida

A una solución de 1-hidroxibenzotriazol (39,2 mg, 0,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (55,6 mg, 0,29 mmol), ácido 7,7-dimetil-1,4,5,8-tetrahidrooxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxílico (50,0 mg, 0,24 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50,3 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 26-56 % en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar (S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]-oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida (65 mg, rendimiento del 70,5 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,54 - 4,37 (m, 2H), 3,73 - 3,71 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,89 - 2,79 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). TR de CLEM = 0,79 min, *m/z* = 385,1 $[M + H]^+$.

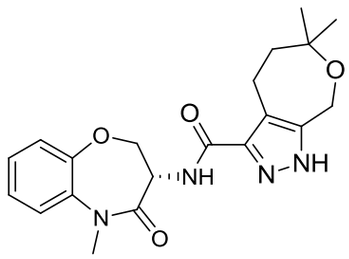
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+ [M+H] encontrado =385,1.



Etapa 7: ácido 6,6-dimetil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

A una solución de 6,6-dimetil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,10 mmol). La mezcla se agitó a 23 ºC durante 20 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhidrico 1 N. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 6,6-dimetil-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico en bruto (70 mg, rendimiento del 79,3 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,86 min, *m/z* = 211,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,86 min, IEN+ [M+H] encontrado =211,2.



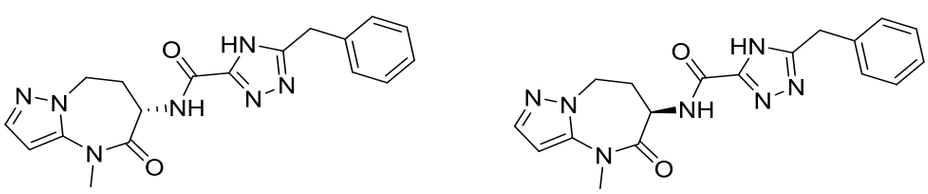
Etapa 8:

(S)-6,6-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

A una solución de 1- hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (77 mg, 0,40 mmol), ácido 6,6-dimetil-1,4,5,8-tetrahidrooxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (70 mg, 0,33 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (70 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (55-85 % metanol en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar (S)-6,6-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (95 mg, rendimiento del 74,9 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ12,93 (s a, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,16 (m, 3H), 4,83 - 4,81 (m, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,20 (s, 6H). TR de CLEM = 0,81 min, *m/z* = 385,1 $[M + H]^{+}$.

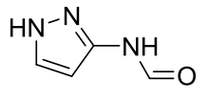
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,81 min, IEN+ [M+H] encontrado =385,1.

Ejemplo 27: Método Y



(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

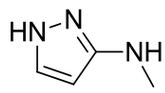
(R)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida



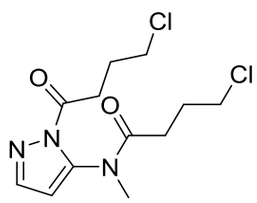
Etapa 1: N-(1H-pirazol-3-il)formamida

Una solución de 1H-pirazol-3-amina (2,5 g, 30,09 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a 110 ºC durante 2 h en un recipiente cerrado herméticamente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, del 0 al 100 % de 3:1 de acetato de isopropilo:metanol en heptano), proporcionando N-(1H-pirazol-3-il)formamida (2,75 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,25 min, *m/z* = 112 $[M + H]^+$.

Etapa 2: N-metil-1H-pirazol-3-amina



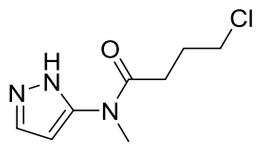
A una solución de N-(1H-pirazol-3-il)formamida (2,75 g, 24,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) enfriada a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una solución de hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 37,1 ml, 74,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con decahidrato de sulfato sódico sólido y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar N-metil-1H-pirazol-3-amina (1,97 g, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite de color naranja usado como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3: 4-cloro-*N*-(1-(4-clorobutanoil)-1*H*-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida

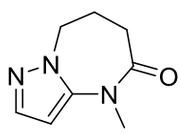
A una solución en agitación de *N*-metil-1*H*-pirazol-5-amina (200 mg, 2,06 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) enfriada a 0 ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,08 ml, 6,18 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de 4-clorobutanoílo (0,697 g. 4,94 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,025 g, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0

al 50 % en heptano), proporcionando 4-cloro-*N*-(1-(4-clorobutanoil)-1*H*-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida en forma de un aceite incoloro (0,450 g, 71 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,35 min, *m/z* = 306 $[M + H]^+$.



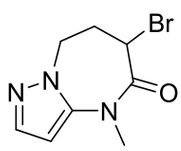
Etapa 4: 4-cloro-*N*-metil-N-(1*H*-pirazol-5-il)butanamida

A una solución en agitación de 4-cloro-*N*-(1-(4-clorobutanoil)-1*H*-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida (0,338 g, 1,10 mmol) en etanol (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (1,10 ml, 1,10 mmol) y la mezcla se dejó reposar a TA durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 4-cloro-*N*-metil-N-(1*H*-pirazol-5-il)butanamida en forma de un sólido de color blanco (0,185 g, 83 %) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: TR de CLEM = 0,86 min, *m/z* = 202 $[M + H]^+$.



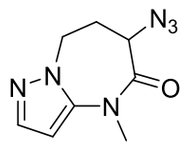
Etapa 5: 4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona

A una solución de 4-cloro-*N*-metil-N-(1*H*-pirazol-5-il)butanamida (0,185 g, 0,92 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió carbonato de cesio (0,597 g, 1,83 mmol) y se agitó TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona en forma de un aceite viscoso e incoloro (0,123 g, 81 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,76 min, *m/z* = 166 $[M + H]^+$.



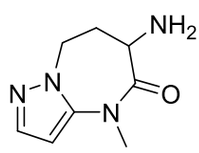
Etapa 6: 6-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona

A una solución de 4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona (0,123 g, 0,745 mmol) enfriada a -78 ºC en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 mol/l) en tetrahidrofurano seco (2,23 ml, 2,23 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 ºC durante 30 min y se añadió N-bromosuccinimida (0,265, 1,49 mmol) y se agitó a -78 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con bisulfito sódico saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona en forma de un aceite de color amarillo (0,083 g, 46 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,83 min, *m/z* = 244 $[M + H]^+$.



Etapa 7: 6-azido-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona

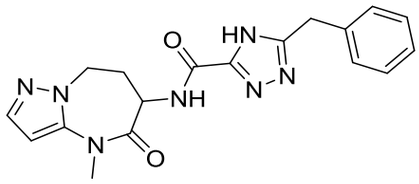
A una solución de 6-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona (0,083 g, 0,30 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) se añadió azida sódica (0,026 g, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-azido-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona en forma de un aceite de color naranja pálido (0,067 g, 96 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,93 min, *m/z* = 207 $[M + H]^+$.



Etapa 8: 6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 6-azido-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona (0,067 g, 0,32 mmol) en metanol (2 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,069 g, 0,065 mmol), un globo de hidrógeno, y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a

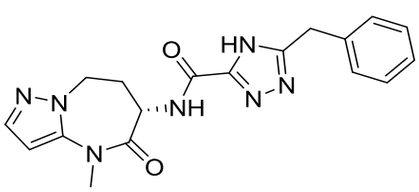
través de Celite y se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona en forma de un aceite viscoso (0,055 g, 94 %) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: TR de CLEM = 0,25 min, *m/z* = 181 $[M + H]^+$.

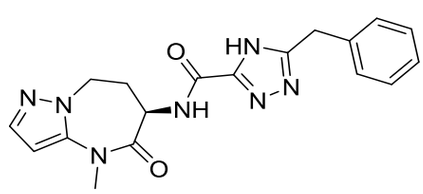


Etapa 9:

5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de 6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona (0,055 g, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,074 g, 0,37 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,182 g, 0,34 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,92 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 0 al 35 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1, 2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0.029 mg, 26 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,42 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,16 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,13 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,32 (m, 1H). TR de CLEM = 3,35 min, *m/z* = 366,2 $[M + H]^+$.





Etapa 10:

(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

(R)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

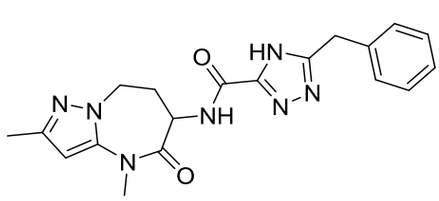
Se purificó adicionalmente 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1,

2,4-triazol-3-carboxamida por SFC quiral (ID de columna, elusión isocrática de metanol al 30 % + hidróxido de amonio al 0,1 %), proporcionando los enantiómeros asignados arbitrariamente (S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida (0,012 g, 11 %) y (R)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida (0,012 g, 11 %) en forma de sólidos de color blanco:

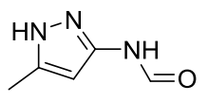
Datos isocráticos para el primer enantiómero de elusión (configuración S asignada arbitrariamente): T_R de SFC (ID de columna, elusión isocrática de metanol al 30 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 0,545 min, 100 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,13 (m, 3H), 4,10 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 1H). TR de CLEM = 3,35 min, *m/z* = 366,1 $[M + H]^+$.

Datos analíticos para el segundo enantiómero de elusión (configuración R asignada arbitrariamente): TR de SFC: 0,908 min, 99 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,13 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,13 (m, 3H), 4,10 (s, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,46 – 2,29 (m, 1H). TR de CLEM = 3,35 min, *m/z* = 366,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 28: Método Z



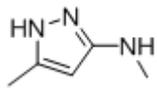
3: 5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)formamida

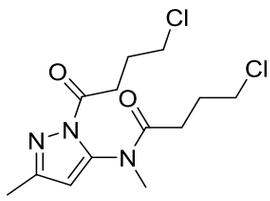
Una solución de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (1,8 g, 18,5 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a 110 ºC durante 3 h en un recipiente cerrado herméticamente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 15 % en diclorometano), proporcionando N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)formamida (1,96 g, 85 %)

en forma de un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,50 min, *m/z* = 126 $[M + H]^+$.



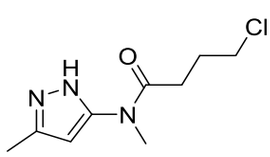
Etapa 2: N,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina

A una solución de N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)formamida (1,96 g, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) enfriada a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una solución de hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 23,5 ml, 47,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con decahidrato de sulfato sódico sólido y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar N,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (1,79 g, rendimiento del 103 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



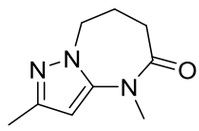
Etapa 3: 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-5-metil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida

A una solución en agitación de N,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (1,74 g, 15,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) enfriada a 0 ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (8,19 ml, 47,0 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de 4-clorobutanoílo (5,3 g, 37,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,191 g, 1,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 50 % en heptano), proporcionando 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-5-metil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (2,37 g, 47 %) en forma de un aceite de color naranja que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,43 min, *m/z* = 320 $[M + H]^+$.



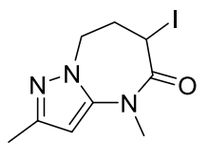
Etapa 4: 4-cloro-N-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida

A una solución en agitación de 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-5-metil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (2,37 g, 7,4 mmol) en etanol (20 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (7,4 ml, 7,4 mmol) y la mezcla se dejó reposar a TA durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 4-cloro-N-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida (1,4 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: TR de CLEM = 0,99 min, *m/z* = 216 $[M + H]^+$.



Etapa 5: 2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

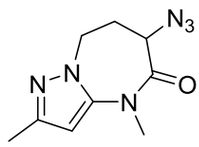
A una solución de 4-cloro-N-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida (1,4 g, 6,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de cesio (3,2 g, 13,0 mmol), y la suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,655 g, 56 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,91 min, *m/z* = 180 $[M + H]^+$.



Etapa 6: 6-yodo-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

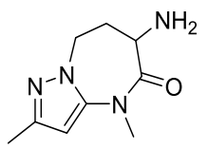
A una solución de 2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,655 g, 3,65 mmol) en diclorometano seco (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno enfriada a ~ -10 ºC en un baño de sal/hielo se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (2,55 g, 22 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (4,4 g, 22 mmol). La solución resultante se agitó en el baño de sal/hielo durante 1,5 h, tiempo después del cual se añadió yodo (2,8 g, 11 mmol). La mezcla continuó en agitación en el baño de sal/hielo durante 2 h más, tiempo después del cual la mezcla de reacción se inactivó con bisulfito sódico saturado (50 ml). Las capas se separaron,

y el extracto acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-yodo-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un sólido de color pardo (0,874 g, 78 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,03 min, *m/z* = 306 $[M + H]^+$.



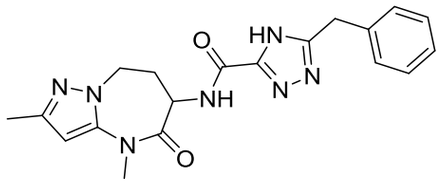
Etapa 7: 6-azido-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 6-yodo-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,874 g, 2,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió azida sódica (0,223 g, 3,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-azido-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona en forma de un aceite de color naranja pálido (0,606 g, 96 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,99 min, *m/z* = 221 $[M + H]^+$.



Etapa 8: 6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 6-azido-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,606 g, 2,75 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (1 ml), seguido de trifenilfosfina enlazada a polímero (2,75 g, carga de ~3 mmol/g). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano), proporcionando 6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un aceite incoloro (0,500 g, 94 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,54 min, *m/z* = 195 $[M + H]^+$.

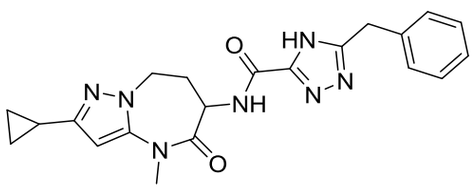


Etapa 9:

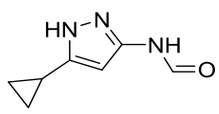
5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de 6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,029 g, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,037 g, 0,18 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,095 g, 0,18 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 5 al 50 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando 6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un sólido de color blanco (0,029 g, 51 %): RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,39 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,36 – 7,21 (m, 6H), 6,13 (s, 1H), 4,39 – 4,21 (m, 2H), 4,18 – 4,01 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,57 (ddd, J = 12,8, 8,0, 4,9 Hz, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,17 (s, 3H). TR de CLEM = 3,58 min, *m/z* = 380,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 29: Método AA



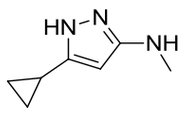
5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)formamida

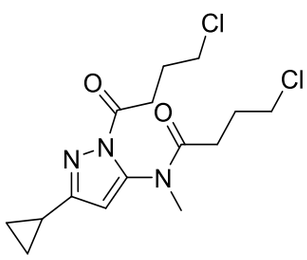
Una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (2,0 g, 16,2 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a 110 ºC durante 3 h en un recipiente cerrado herméticamente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por

cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 15 % en diclorometano), proporcionando N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)formamida (1,74 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,86 min, *m/z* = 152 $[M + H]^+$.



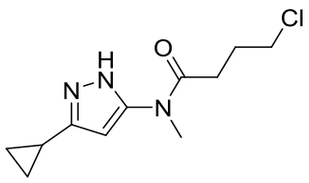
Etapa 2: 5-ciclopropil-N-metil-1H-pirazol-3-amina

A una solución de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)formamida (1,74 g, 11,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) enfriada a 0 ºC se añadió lentamente una solución de hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 17,3 ml, 34,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con decahidrato de sulfato sódico sólido y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 5-ciclopropil-N-metil-1H-pirazol-3-amina (1,70 g, rendimiento del 110 %) en forma de un aceite de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



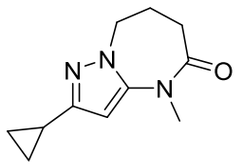
Etapa 3:
4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-5-ciclopropil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida

A una solución en agitación de 5-ciclopropil-N-metil-1H-pirazol-3-amina (0,760 g, 5,5 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) enfriada a 0 ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,90 ml, 16,6 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de 4-clorobutanoílo (1,87 g, 13,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,068 g, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 50 % en heptano), proporcionando 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-5-ciclopropil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (1,18 g, 62 %) en forma de un aceite de color naranja que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,50 min, *m/z* = 346 $[M + H]^+$.



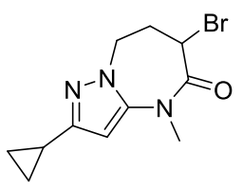
Etapa 4: 4-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-metil-butanamida

A una solución en agitación de 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-5-ciclopropil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (1,18 g, 3,4 mmol) en etanol (5 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (3,4 ml, 3,4 mmol) y la mezcla se dejó reposar a TA durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 4-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-metil-butanamida (0,540 g, 66 %) en forma de un aceite incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,08 min, *m/z* = 242 $[M + H]^+$.



Etapa 5: 2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 4-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-metil-butanamida (0,540 g, 2,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de cesio (1,46 g, 4,5 mmol) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,332 g, 72 %) en forma de un aceite de color rosa que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,98 min, *m/z* = 206 $[M + H]^+$.

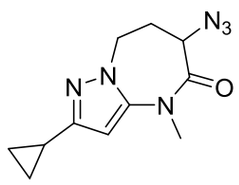


Etapa 6:

6-bromo-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,332 g,

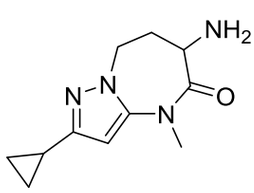
1,6 mmol) enfriada a -78 ºC en tetrahidrofurano seco (8 ml) se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 mol/l) en tetrahidrofurano anhidro (3,23 ml, 3,23 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 ºC durante 30 min y se añadió N-bromosuccinimida (0,432 , 2,42 mmol) y se agitó a -78 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con bisulfito sódico saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 4 % en diclorometano), proporcionando
6-bromo-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un aceite de color amarillo (0,210 g, 46 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,06 min, *m/z* = 284 $[M + H]^+$.



Etapa 7:

6-azido-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

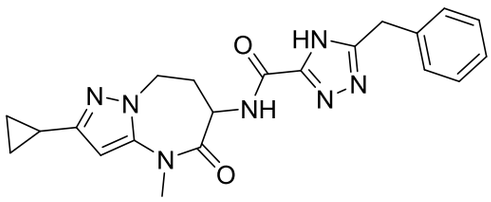
A una solución de 6-bromo-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,210 g, 0,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió azida sódica (0,058 g, 0,89 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite, y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando
6-azido-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un aceite de color amarillo (0,109 g, 60 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,05 min, *m/z* = 247 $[M + H]^+$.



Etapa 8:

6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 6-azido-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,109 g, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió agua (0,4 ml), seguido de trifenilfosfina enlazada a polímero (0,44 g, carga de ~3 mmol/g). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano), proporcionando 6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un aceite incoloro (0,096 g, 99 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,73 min, *m/z* = 221 $[M + H]^+$.

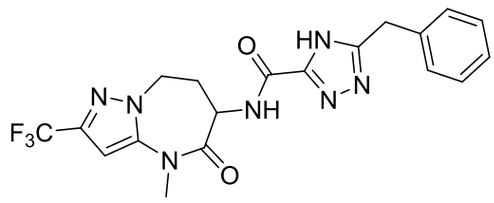


Etapa 9:

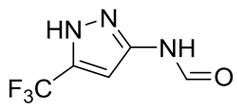
5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de 6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,033 g, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,037 g, 0,18 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,095 g, 0,18 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 5 al 50 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando 5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il) -4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,038 g, 62 %): RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 2H), 4,16 – 4,02 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 0,92 – 0,81 (m, 2H), 0,73 – 0,60 (m, 2H). TR de CLEM = 3,95 min, *m/z* = 406,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 30: Método BB

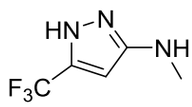


5-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



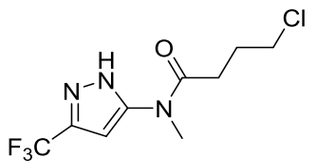
Etapa 1: N-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]formamida

Una solución de 5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina (2,3 g, 15,2 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a 110 ºC durante 3 h en un recipiente cerrado herméticamente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 15 % en diclorometano), proporcionando N-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]formamida (2,15 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,85 min, *m/z* = 180 $[M + H]^+$.



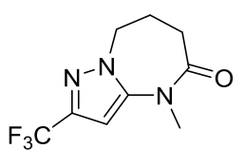
Etapa 2: N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina

A una solución de N-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]formamida (2,15 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) enfriada a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una solución de hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 18,0 ml, 36,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA gradualmente y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con decahidrato de sulfato sódico sólido y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina (2,3 g, rendimiento del 120 %) en forma de un aceite de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



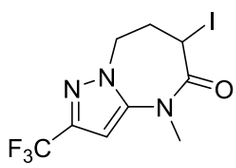
Etapa 3: 4-cloro-N-metil-N-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]butanamida

A una solución en agitación de N-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina (2,3 g, 14 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) enfriada a 0 ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (7,3 ml, 42,0 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de 4-clorobutanoílo (4,7 g, 33 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,170 g, 1,4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA 16 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 4-cloro-N-metil-N-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]butanamida (1,03 g, 27 %) en forma de un sólido de color naranja que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,18 min, *m/z* = 270 $[M + H]^+$.



Etapa 4: 4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

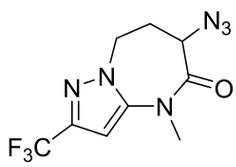
A una solución de 4-cloro-N-metil-N-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]butanamida (1,0 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de cesio (2,5 g, 7,7 mmol) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 70 % en heptano), proporcionando 4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,420 g, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,05 min, *m/z* = 234 $[M + H]^+$.



Etapa 5:

6-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

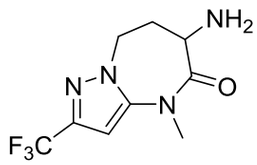
A una solución de 4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,420 g, 1,80 mmol) en diclorometano seco (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno enfriada a ~ -10 ºC en un baño de sal/hielo se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (1,26 g, 10,8 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (2,2 g, 10,8 mmol). La solución resultante se agitó en el baño de sal/hielo durante 1,5 h, tiempo después del cual se añadió yodo (1,4 g, 5,4 mmol). La mezcla continuó en agitación en el baño de sal/hielo durante 2 h más, tiempo después del cual la mezcla de reacción se inactivó con bisulfito sódico saturado (50 ml). Las capas se separaron y el extracto acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 60 % en heptano), proporcionando 6-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un sólido de color blanco (0,470 g, 73 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,25 min, *m/z* = 360 $[M + H]^+$.



Etapa 6:

6-azido-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

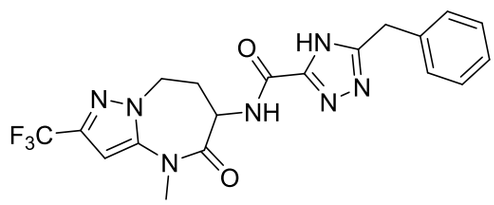
A una solución de 6-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo-[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,470 g, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió azida sódica (0,102 g, 1,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 70 % en heptano) 6-azido-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un sólido de color blanco (0,330 g, 92 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,21 min, *m/z* = 275 $[M + H]^+$.



Etapa 7:

6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 6-azido-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,330 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (1 ml), seguido de trifenilfosfina enlazada a polímero (1,2 g, carga de ~3 mmol/g). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano), proporcionando 6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo- [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un aceite incoloro (0,260 g, 87 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,89 min, *m/z* = 249 $[M + H]^+$.



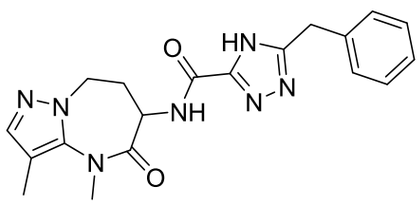
Etapa 8:

5-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

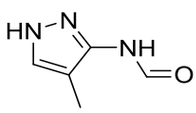
A una solución en agitación de 6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,037 g, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,037 g, 0,18 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,095 g, 0,18 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 5 al 50 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando 5-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,039 g, 60 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,47 – 7,13 (m, 5H),

6,93 (s, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,74 – 2,57 (m, 1H). TR de CLEM = 4,33 min, *m/z* = 434,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 31: Método CC

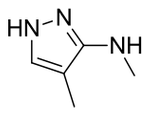


5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



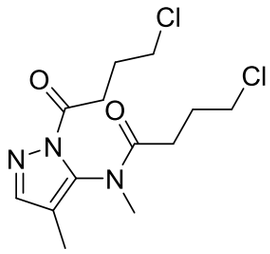
Etapa 1: N-(4-metil-1H-pirazol-3-il)formamida

Una solución de 4-metil-1H-pirazol-3-amina (1,3 g, 13,4 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se calentó a 110 ºC durante 3 h en un recipiente cerrado herméticamente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 15 % en diclorometano), proporcionando N-(4-metil-1H-pirazol-3-il)formamida (1,44 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,37 min, *m/z* = 126 $[M + H]^+$.



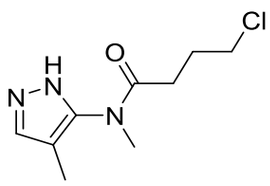
Etapa 2: N,4-dimetil-1H-pirazol-3-amina

A una solución de N-(4-metil-1H-pirazol-3-il)formamida (1,44 g, 11,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) enfriada a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una solución de hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 17,3 ml, 34,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con decahidrato de sulfato sódico sólido y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar N,4-dimetil-1H-pirazol-3-amina (1,29 g, rendimiento del 101 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



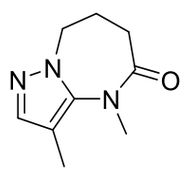
Etapa 3: 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-4-metil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida

A una solución en agitación de N,4-dimetil-1H-pirazol-3-amina (1,28 g, 11,5 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) enfriada a 0 ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (6,03 ml, 34,6 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de 4-clorobutanoílo (3,9 g, 27,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,141 g, 1,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA 16 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-4-metil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (2,2 g, 60 %) en forma de un aceite de color naranja que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,32 min, *m/z* = 320 $[M + H]^+$.



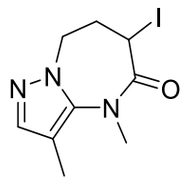
Etapa 4: 4-cloro-N-metil-N-(4-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida

A una solución en agitación de 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-4-metil-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (2,2 g, 6,9 mmol) en etanol (20 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (6,9 ml, 6,9 mmol) y la mezcla se dejó reposar a TA durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 4-cloro-N-metil-N-(4-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida (1,18 g, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,99 min, *m/z* = 216 $[M + H]^+$.



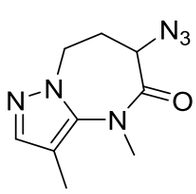
Etapa 5: 3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 4-cloro-N-metil-N-(4-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida (1,47 g, 6,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió carbonato de cesio (8,9 g, 27,2 mmol) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,510 g, 42 %) en forma de un sólido viscoso de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,86 min, *m/z* = 180 $[M + H]^+$.



Etapa 6: 6-yodo-3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

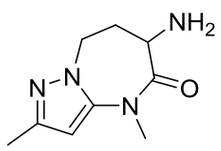
A una solución de 3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,450 g, 2,51 mmol) en diclorometano seco (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno enfriada a ~ -10 ºC en un baño de sal/hielo se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (1,75 g, 15,1 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (3,0 g, 15,1 mmol). La solución resultante se agitó en el baño de sal/hielo durante 1,5 h, tiempo después del cual se añadió yodo (1,91 g, 7,5 mmol). La mezcla continuó en agitación en el baño de sal/hielo durante 2 h más, tiempo después del cual la mezcla de reacción se inactivó con bisulfito sódico saturado (50 ml). Las capas se separaron y el extracto acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-yodo-3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un sólido de color pardo (0,420 g, 55 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,99 min, *m/z* = 306 $[M + H]^+$.



Etapa 7: 6-azido-3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

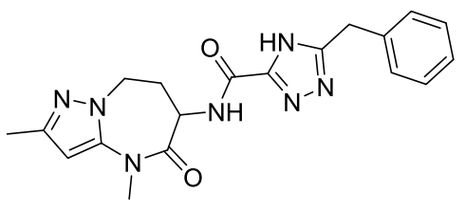
A una solución de 6-yodo-3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,420 g, 1,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió azida sódica (0,107 g,

1,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-azido-3,4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona en forma de un aceite de color naranja pálido (0,289 g, 95 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,80 min, *m/z* = 221 $[M + H]^+$.



Etapa 8: 6-amino-3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 6-azido-3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,289 g, 1,31 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (1 ml), seguido de trifenilfosfina enlazada a polímero (1,31 g, carga de ~3 mmol/g). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano), proporcionando 6-amino-3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en forma de un aceite incoloro (0,146 g, 57 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,65 min, *m/z* = 195 $[M + H]^+$.



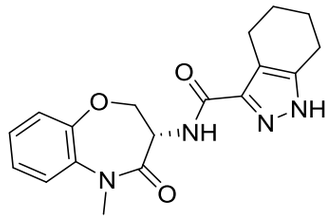
Etapa 9:

5-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de 6-amino-3,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,029 g, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,037 g, 0,18 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,095 g, 0,18 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol). Después de agitar a TA

durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 5 al 50 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando 5-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,036 g, 63 %): RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,41 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,12 (m, 6H), 4,40 – 3,99 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 2,01 (s, 3H). TR de CLEM = 3,61 min, *m/z* = 380,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 32: Método DD

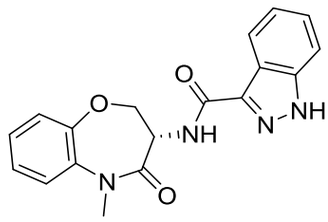


Etapa 1:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (0,025 g, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (0,026 g, 0,16 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,078 g, 0,14 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,26 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 5 al 60 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0.017 g, 38 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,82 (dt, J = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,62 – 2,53 (m, 4H), 1,75 – 1,57 (m, 4H). TR de CLEM = 4,21 min, *m/z* = 341,2 $[M + H]^+$.

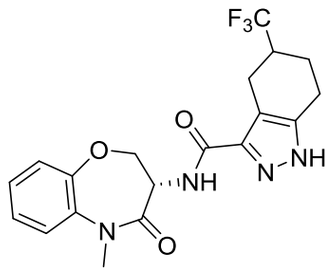
Ejemplo 33: Método EE



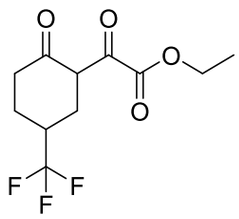
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (0,025 g, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió ácido 1H-indazol-3-carboxílico (0,026 g, 0,16 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,078 g, 0,14 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,26 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 5 al 60 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 34 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,71 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 4,95 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H). TR de CLEM = 4,32 min, *m/z* = 337,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 34: Método FF

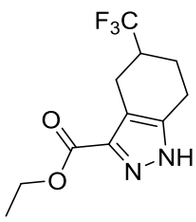


N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida



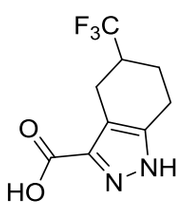
Etapa 1: 2-oxo-2-(2-oxo-5-(trifluorometilo)ciclohexilo)acetato de etilo

A una solución en agitación de etóxido sódico (2,68 mol/l) en etanol (2,7 ml, 7,2 mmol) enfriada a 0 ºC se añadió gota a gota una solución de 4-(trifluorometilo)ciclohexanona (1 g, 6 mmol) en oxalato de dietilo (1 g, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 4 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de ácido cítrico al 5 % (75 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 50 % en heptano), proporcionando 2-oxo-2-(2-oxo-5-(trifluorometilo)ciclohexilo)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (0,623 g, 39 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,34 min, *m/z* = 267 $[M + H]^+$.



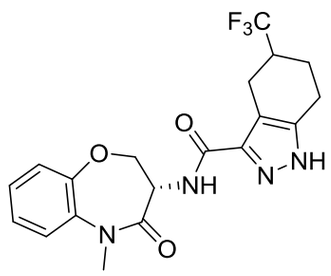
Etapa 2: 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-oxo-2-(2-oxo-5-(trifluorometilo)ciclohexilo)acetato de etilo (0,623 g, 2,34 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (300 mg, 4,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,425 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,23 min, *m/z* = 263 $[M + H]^+$.



Etapa 3: ácido 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico

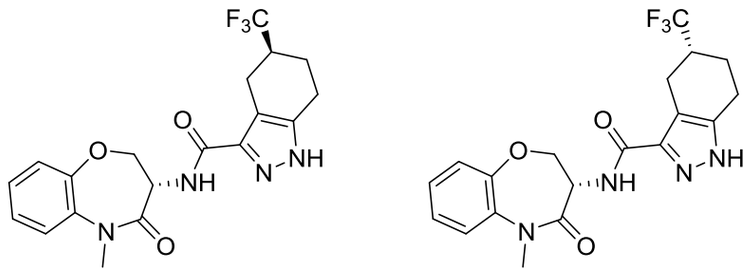
A una solución de 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,425 g, 1,62 mmol) en metanol (4 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (4,05 ml, 4,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío para retirar metanol. La solución restante se añadió a ácido clorhídrico (1 mol/l) en agua (50 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y se secó concienzudamente para proporcionar ácido 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (0,164 g, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: TR de CLEM = 1,03 min, *m/z* = 235 $[M + H]^+$.



Etapa 4:

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (0,035 g, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (0,051 g, 0,22 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,109 g, 0,2 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,095 ml, 0,55 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 20 al 60% en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (0,037 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,01 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,1 Hz, 1H), 4,52 (ddd, J = 11,3, 10,7, 3,9 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 10,0, 7,7, 2,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 (dt, J = 16,0, 4,4 Hz, 1H), 2,85 – 2,54 (m, 3H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 1H). TR de CLEM = 4,95 min, *m/z* = 409,1 $[M + H]^+$.



Etapa 5:

(5S)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y

(5R)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

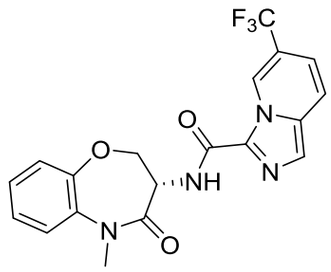
Se purificó adicionalmente N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]-oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida por SFC quiral (Condiciones de SFC: Columna: Regis Whelk O-1 (s,s)50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 25 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa), proporcionando diastereómeros asignados arbitrariamente (5S)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (0,015 g, 20 %) y (5R)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7 - tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (0,013 g, 17 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elusión (configuración S,S asignada arbitrariamente): T_R de SFC (columna Whelk O-1 (S,S), elusión isocrática de metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 1,01 min, 100 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,06 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,72 – 1,51 (m, 1H). TR de CLEM = 4,95 min, *m/z* = 409,1 $[M + H]^+$.

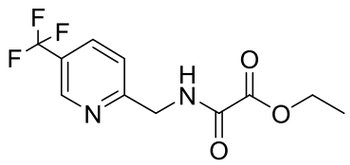
Datos analíticos para el segundo diastereómeros de elusión (configuración R,S asignada arbitrariamente): TR de SFC 1,13 min, 98 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,39 (m, 1H), 7,43 – 7,11 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,74 –

2,58 (m, 2H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 1H). TR de CLEM = 4,95 min, *m/z* = 409,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 35: Método GG

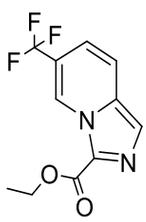


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 2-oxo-2-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metilamino]acetato de etilo

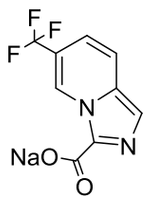
A una solución de [5-(trifluorometil)-2-piridil]metanamina (1,0 g, 5,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro enfriada a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (1,19 ml, 8,5 mmol), seguido de 2-cloro-2-oxo-acetato de etilo (0,85 g, 6,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se repartió entre acetato de isopropilo (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 2-oxo-2-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metilamino]acetato de etilo (1,2 g, 77 %) en forma de un sólido de color naranja usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: TR de CLEM = 1,05 min, *m/z* = 277 $[M + H]^+$.



Etapa 2: 6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo

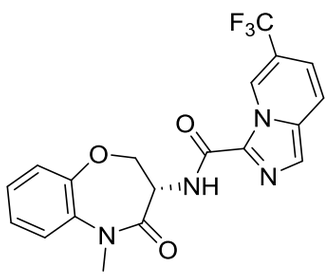
A suspensión de 2-oxo-2-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metilamino]acetato de etilo (1,2 g, 4,3 mmol) en cloruro de fosforilo (12 ml, 129 mmol) se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, se diluyó con

diclorometano/metanol/trimetilamina (85:5:10) y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color pardo (0,460 g, 32 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,26 min, *m/z* = 259 $[M + H]^+$.



Etapa 3: 6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato sódico

A una solución de 6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (0,47 ml. 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de sodio en forma de un sólido de color pardo usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: TR de CLEM = 0,93 min, *m/z* = 231 $[M + H]^+$.

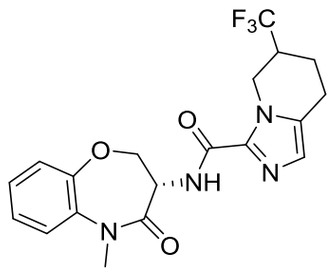


Etapa 4:
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

A una solución en agitación de cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,074 g, 0,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió 6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato sódico (0,097 g, 0,39 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,210 g, 0,39 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,97 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 70 % en heptano), proporcionando N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-

il]-6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (0,118 g, 91 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,66 (p, J = 1,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 1H), 7,41 – 7,19 (m, 4H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H). TR de CLEM = 5,64 min, *m/z* = 405,1 $[M + H]^+$.

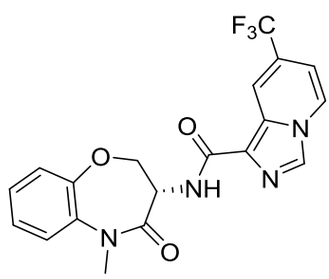
Ejemplo 36: Método HH



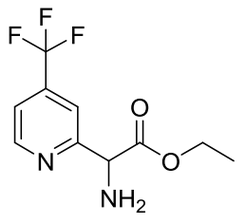
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (0,034 g, 0,084 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de paladio (carga de 10 %p, 0,020 g), seguido de un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío, proporcionando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (34 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 3H), 6,89 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,91 – 4,69 (m, 2H), 4,57 (ddd, J = 11,6, 9,8, 3,6 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 9,8, 7,6, 2,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 1H), 2,84 – 2,69 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 1H). TR de CLEM = 5,07 min, *m/z* = 409,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 37: Método II

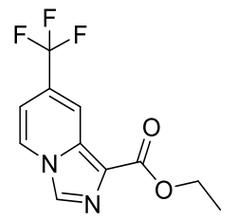


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida



Etapa 1: 2-amino-2-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetato de etilo

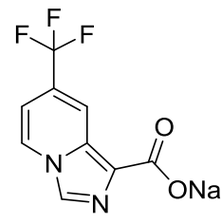
A una suspensión agitada de hidruro sódico (95 %, 0,631 g, 25 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) enfriada a 0 ºC se añadió 2-(benzhidrilidenamino)acetato de etilo (5,35 g, 20 mmol). Después de agitar la reacción durante 30 min a 0 ºC, se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (4 g, 22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico (1 mol/l) en agua (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de isopropilo (100 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). Las capas se separaron y el extracto acuoso se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano), proporcionando 2-amino-2-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetato de etilo (0,630 g, 13 %) que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,93 min, *m/z* = 249 $[M + H]^+$.



Etapa 2: 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo

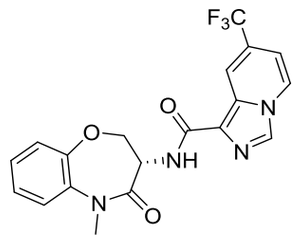
A una solución de 2-amino-2-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetato de etilo (0,630 g, 0,254 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,44 ml, 3,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 ºC en un recipiente cerrado herméticamente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano), proporcionando 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo (0,147 g, 22 %) en forma

de un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,19 min, *m/z* = 259 $[M + H]^+$.



Etapa 3: 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato sódico

A una solución en agitación de 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de etilo (0,147 g, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (1,4 ml, 1,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 6 h, se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato sódico en forma de un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 0,95 min, *m/z* = 231 $[M + H]^+$.



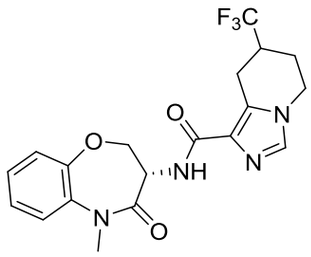
Etapa 4:

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida

A una solución en agitación de cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,052 g, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato sódico (0,069 g, 0,27 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,148 g, 0,27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 30 al 70 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida (0,067 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 – 8,66 (m, 2H), 8,36 – 8,25 (m, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H),

4,60 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H). TR de CLEM = 5,03 min, *m/z* = 405,1 $[M + H]^+$.

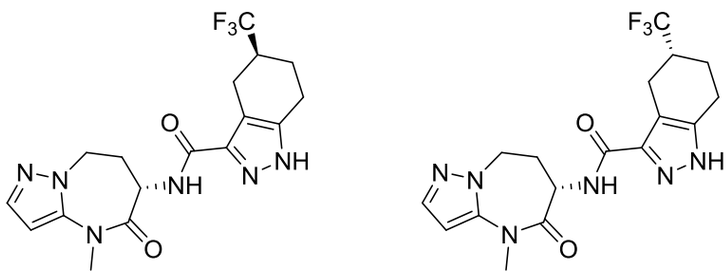
Ejemplo 38: Método JJ



N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida

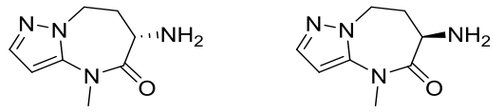
A una solución de N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida (0,050 g, 0,12 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de paladio (carga de 10 %p, 0,030 g), seguido de un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío, proporcionando N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida (31 mg, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,54 – 4,36 (m, 2H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 3,95 (tt, J = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,05 – 2,86 (m, 1H), 2,80 – 2,64 (m, 1H), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 1,95 – 1,78 (m, 1H). TR de CLEM = 4,46 min, *m/z* = 409,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 39: Método KK



(5S)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y

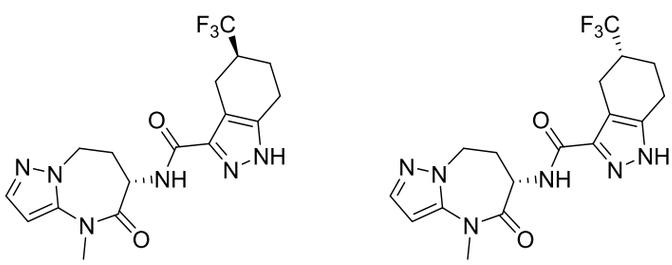
(5R)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida



Etapa 1: (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona y (6R)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 6-azido-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6*H*)-ona (0,500 g, 2,42 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,258 g, 0,242 mmol), un globo de hidrógeno y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano), proporcionando 6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (0,210 g, 48 %) en forma de un aceite viscoso. El compuesto resultante se purificó adicionalmente por SFC quiral (columna Chiralpak AD 150×21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático 25 % de B durante 6,0 min. Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC. BPR: 10 MPa), proporcionando diastereómeros asignados arbitrariamente (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,074 g, 17 %) y (6R)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,074 g, 17 %) en forma de aceites viscosos usados según estaban en la siguiente etapa.

Datos isocráticos para el primer enantiómero de elusión (configuración S asignada arbitrariamente): TR de SFC (columna AD, elusión isocrática de metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 0,42 min, 98 % ee; Datos analíticos para el segundo enantiómero de elusión (configuración R asignada arbitrariamente): TR de SFC = 0,69 min, 97 % ee.



Etapa 2:

(5S)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(trifl

uorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y (5R)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,022 g, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (0,034 g, 0,15 mmol), hexafluorofosfato de ((3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (0,080 g, 0,15 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,064 ml, 0,37 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h la mezcla de reacción se cargó directamente para purificación mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 20 al 60 % en agua y ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (0,040 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto resultante se purificó adicionalmente por SFC quiral (Condiciones de SFC: Columna: Lux Cellulose-1 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 20 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa), proporcionando diastereómeros asignados arbitrariamente (5R)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (0,019 g, 38 %) y (5S)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (0,019 g, 38 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elusión (configuración R,S asignada arbitrariamente): TR de SFC (columna Lux Cellulose-1, elusión isocrática de metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 1,23 min, 100 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,24 (m, 2H), 4,23 – 4,12 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 – 2,93 (m, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,54 (m, 3H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H). TR de CLEM = 3,97 min, *m/z* = 397,1 $[M + H]^+$.

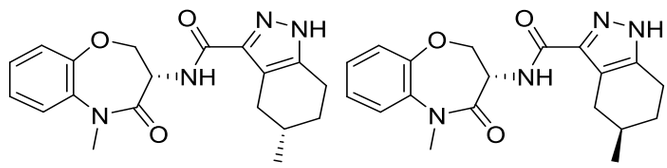
Datos analíticos para el segundo diastereómeros de elusión (configuración S,S asignada arbitrariamente): TR de SFC 1,59 min, 100 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,98 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,09 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 2,87 –

2,56 (m, 4H), 2,47 – 2,25 (m, 2H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,74 – 1,52 (m, 1H). TR de CLEM = 3,95 min, *m/z* = 397,1 $[M + H]^+$.

Ejemplos 40-43: Separación quiral de Compuestos

Se realizó cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en compuestos seleccionados de la invención para obtener separación quiral de estereoisómeros. Las condiciones de SFC quiral son como se indican a continuación. Todos los picos aislados se asignaron arbitrariamente.

Ejemplo 40:



(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

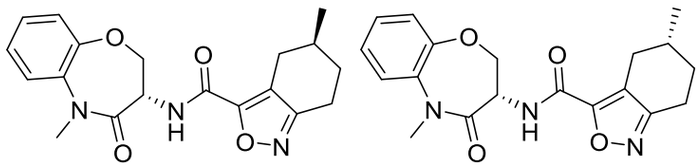
Prep:

Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 45 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 2: 4,5 min) y Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 45 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 1: 4,0 min).

Analítica:

Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 40 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa (Pico 2: 1,200 min) y Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 40 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa (Pico 1: 1,031 min).

Ejemplo 41:



(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida y (R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida

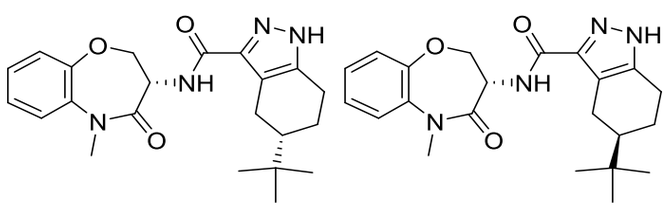
Prep:

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 25 % B en 6,0 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 1: 2,6 min) y Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 25 % B en 6,0 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 2: 3,0 min).

Analítica:

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 20 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa (Pico 1: 0,862 min) y Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 20 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa (Pico 2: 0,957 min).

Ejemplo 42:



(S)-5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y (R)-5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

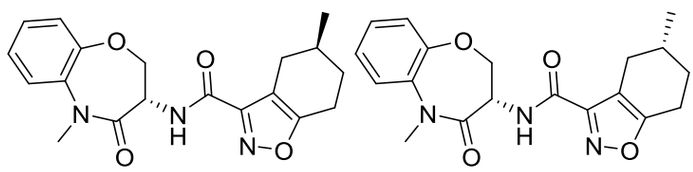
Prep:

Condición de SFC: Columna: Lux Cellulose-3 150x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 15 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 2: 2,5 min) y Condición de SFC: Columna: Lux Cellulose-3 150x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 15 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 1: 2,0 min).

Analítica:

Condición de SFC: Columna: Lux Cellulose-3 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 15 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa (Pico 2: 0,551 min) y Condición de SFC: Columna: Lux Cellulose-3 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 15 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa (Pico 1: 0,0,470 min).

Ejemplo 43:



Prep:

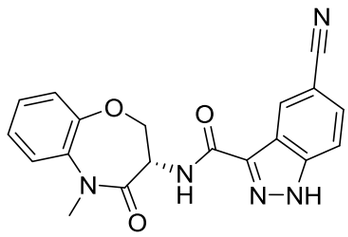
Condición de SFC: Columna: Chiralpak ID 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 40 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 1: 2,0 min) y Condición de SFC: Columna: Chiralpak ID 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 40 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 2: 3,25 min).

Analítica:

Condición de SFC: Columna: Chiralpak ID 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 30 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa (Pico 1: 0,888 min) y Condición de SFC: Columna: Chiralpak ID 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 30 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa (Pico 2: 1,424 min).

Los **Ejemplos 44-82** se prepararon de acuerdo con los procedimientos anteriores y esquemas sintéticos como se muestran en la Tabla 1 posterior.

Ejemplo 83



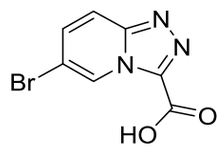
(S)-5-ciano-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

Método B

(33 mg, rendimiento del 59 %)

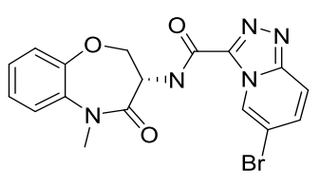
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,23 (s, 1H), 8,68 – 8,59 (m, 1H), 8,52 – 8,43 (m, 1H), 7,87 – 7,74 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 3H), 5,00 – 4,88 (m, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). TR de CL-EM = 4,57 min, m/z = 362,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,57 min, IEN+ [M+H] encontrado = 362,1.



Etapa 1: ácido 6-bromo-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxílico

En un vial de tapa a rosca, se disolvió 6-bromo-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0,259 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (0,2 ml). Después, a la reacción se añadió hidróxido de litio (0,20 ml, 0,388 mmol) y se agitó TA durante 18 h. Una vez completada, la reacción se concentró a sequedad al vacío para proporcionar ácido 6-bromo-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxílico en bruto (62 mg, rendimiento del 98 %) usado según estaba en la siguiente etapa.

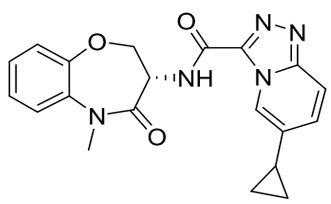


Etapa 2:

(S)-6-bromo-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida

En un vial de tapa roscada se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1.4]oxazepin-4(5H)-ona (58 mg, 0,255 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (120 mg, 0,316 mmol), y ácido 6-bromo-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin- 3-carboxílico (62 mg, 0,243 mmol) y se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla de reacción se añadió trimetilamina (0,136 ml, 0,973 mmol), el vial se cerró y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando (S)-6-bromo-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]-oxazepin-3-il)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida (92 mg, rendimiento del 90 %), usada según estaba en la siguiente etapa.

Ejemplo 84



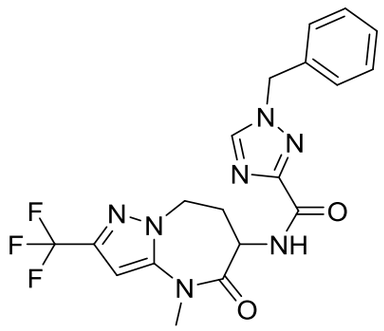
Etapa 3:

(S)-6-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida

En un vial para microondas, se añadieron (S)-6-bromo-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida (92 mg, 0,221 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (68,9 mg, 0,442 mmol), acetato de paladio (II) (4,96 mg, 0,022 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (12,51 mg, 0,0332 mmol) y carbonato de cesio (288,1 mg, 0,884 mmol) y se purgó con N_2 durante 2 min. Después, en el vial se añadió tolueno (4,42 ml, 41,8 mmol) y agua (0,442 ml, 24,54 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 110 ºC durante 18 h. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando (S)-6-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida (18 mg, rendimiento del 21 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,25 – 9,20 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 9,7, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,7, 1,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,22 (m, 3H), 5,02 – 4,87 (m, 1H), 4,81 – 4,67 (m, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,03 – 0,93 (m, 2H), 0,80 – 0,69 (m, 2H). TR de CL-EM = 4,66 min, m/z = 378,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,66 min, IEN+ [M+H] encontrado = 378,1.

Ejemplo 85



Etapa 1:

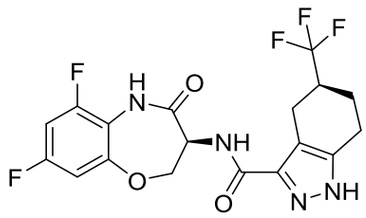
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método B

En un vial de tapa roscada se añadieron 6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (74 mg, 0,298 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (158 mg, 0,417 mmol), ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (76 mg, 0,358 mmol) y se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla de reacción se añadió trimetilamina (0,166 ml, 1,19 mmol), el vial se cerró y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (77 mg, rendimiento del 59 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,19 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H). TR de CL-EM = 4,34 min, m/z = 434,1 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,34 min, IEN+ [M+H] encontrado = 434,1.

Ejemplo 86



(S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

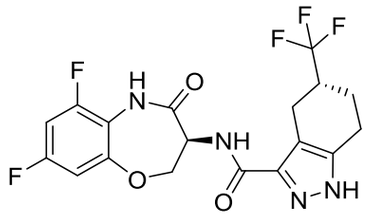
Método B

(20 mg, rendimiento del 29 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 1H), 7,12 – 6,96 (m, 1H), 4,95 – 4,81 (m, 1H), 4,69 – 4,56 (m, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,87 – 2,58 (m, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H). TR de CL-EM = 5,03 min, m/z = 434,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,03 min, IEN+ [M+H] encontrado = 434,1.

Ejemplo 87



(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

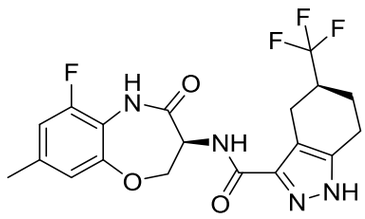
Método B

(12 mg, rendimiento del 17 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,12 (m, 1H), 7,12 – 6,87 (m, 1H), 5,06 – 4,81 (m, 1H), 4,67 – 4,55 (m, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,87 – 2,59 (m, 3H), 2,20 – 2,02 (m, 1H), 1,76 – 1,56 (m, 1H). TR de CL-EM = 5,01 min, m/z = 434,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,01 min, IEN+ [M+H] encontrado = 434,1.

Ejemplo 88



(S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

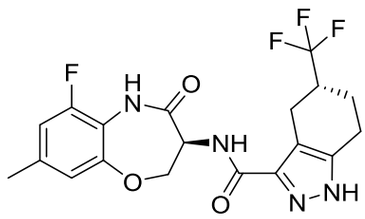
Método B

(29 mg, rendimiento del 42 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 4,90 – 4,77 (m, 1H), 4,60 – 4,51 (m, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14 – 2,09 (m, 1H), 1,70 – 1,56 (m, 1H). TR de CL-EM = 5,20 min, m/z = 427,1 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,20 min, IEN+ [M+H] encontrado = 427,1.

Ejemplo 89



(R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

Método B

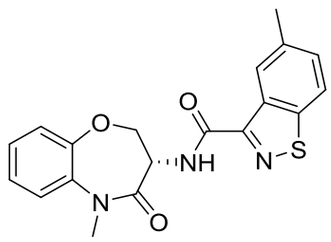
(19 mg, rendimiento del 27 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 – 6,92 (m, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 4,97 – 4,74 (m, 1H), 4,63 – 4,49 (m, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,48 –

2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H). TR de CL-EM = 5,19 min, m/z = 427,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,19 min, IEN+ [M+H] encontrado = 427,1.

Ejemplo 90



(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)benzo[d]isotiazole-3-carboxamida

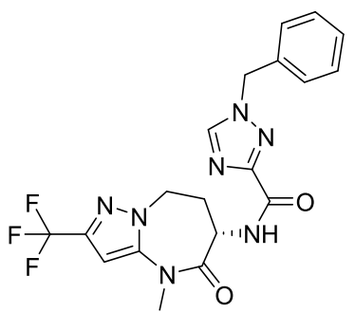
Método B

(24 mg, rendimiento del 24 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 – 8,40 (m, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 2H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 4,99 – 4,86 (m, 1H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 4,54 – 4,42 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). TR de CL-EM = 5,97 min, m/z = 368,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,97 min, IEN+ [M+H] encontrado = 368,1.

Ejemplo 91



(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

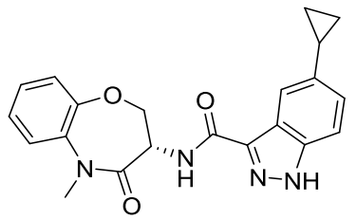
Método B

(35 mg, rendimiento del 27 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,17 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H). TR de CL-EM = 4,63 min, m/z = 434,1(M+H) $^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,63 min, IEN+ [M+H] encontrado = 434,1.

Ejemplo 92



(S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1 H-indazol-3-carboxamida

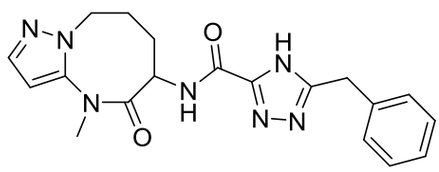
Método B

(13,8 mg, rendimiento del 25 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,58 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,39 – 7,22 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,03 – 4,83 (m, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,68 – 0,59 (m, 2H). TR de CL-EM = 5,36 min, m/z = 377,1 (M+H) $^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,36 min, IEN+ [M+H] encontrado = 377,1.

Ejemplo 93 (general para todas las lactamas de 8 miembros)



5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

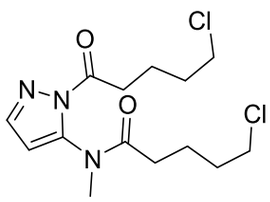
Todos los espectros de RMN se registraron en una solución de DMSO-d_6/ CD_3OD/ $CDCl_3$ en tubos de 5 mm o.d. [Wilmad NMR tubes (Sigma-Aldrich), 5 mm Thin Wall, 7” Length] a 300,0 K y se recogieron en Bruker Avance NMRS-400 a 400 MHz para ^{1}H.

Los desplazamientos químicos (δ) son relativos a $CDCl_3$ ($CDCl_3$ = 7,26 ppm), d_6-DMSO (d_6-DMSO = 2,5 ppm), CD_3OD (CD_3OD = 3,3 ppm) y expresados en ppm. Los desplazamientos químicos en $CDCl_3$, d_6-DMSO y CD_3OD son relativos a tetrametilsilano (TMS, = 0,00 ppm) y expresados en ppm.

Todas las CL-EM se realizaron usando los siguientes métodos;

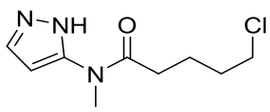
Columna- ZORBAX EXT (4,6X50 mm, 5u), (fase móvil: del 90 % [NH4OAc 10 mM en agua] y 10 % [CH3CN] a 70 % [NH4OAc 10 mM en agua] y 30 % [CH3CN] en 1,5 min, adicionalmente a 10 % [NH4OAc 10 mM en agua] y 90 % [CH3CN] en 3,0 min, mantenida esta composición de fase móvil hasta 4,0 min y finalmente vuelta a condición inicial en 5,0 min). Flujo =1,2 ml/min.

Columna- Restek Ultra AQ C18 (30 x 2,1 mm, 3u), (fase móvil: 98 % [0,05 % HCOOH en agua] y 2 % [CH3CN] mantenido durante 0,75 min, después a 90 % [HCOOH al 0,05 % en agua] y 10 % [CH3CN] en 1,0 min, adicionalmente a 2 % [HCOOH al 0,05 % en agua] y 98 % [CH3CN] en 2,0 min, mantenida esta composición de fase móvil hasta 2,25 min y finalmente vuelta a condición inicial en 3,0 min). Flujo =1,5 ml/min



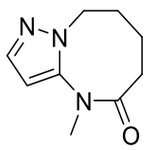
Etapa 1: 5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida

A una solución en agitación de N,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (0,500 g, 5,15 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) enfriada a 0 ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,0 ml, 15,4 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de 5-cloropentanoílo (1,65 ml, 12,9 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (33,0 mg, 0,515 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (2 x 125 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 20 al 30 % en hexano) para proporcionar 5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida (1,3 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H); 6,8 (s a, 1H); 3,69-3,64 (m, 5H); 3,31 (s, 3H); 3,10-3,07 (m, 2H); 2,55 (s a, 1H); 1,80-1,62 (m, 8H). T_R de CLEM = 3,46 min, *m/z* = 334 $(M+H)^+$.



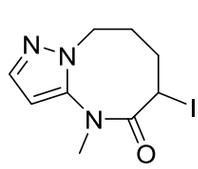
Etapa 2: 5-cloro-N-metil-N-(1H-pirazol-5-il)pentanamida

A una solución en agitación de 5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida (12,5 g, 37,4 mmol) en etanol (70 ml) se añadió hidróxido sódico (1,5 g, 37,4 mmol) en agua (37 ml) y la mezcla se dejó reposar a TA durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 50 al 60 % en hexano) para proporcionar 5-cloro-N-metil-N-(1H-pirazol-5-il)pentanamida (6 g, 74 %) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (s a, 1H); 7,75 (s, 1H); 6,22 (s, 1H); 3,55 (s a, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,17 (s a, 2H); 1,60 (s a, 4H). TR de CLEM = 2,45 min, *m/z* = 216,3 $(M + H)^+$.



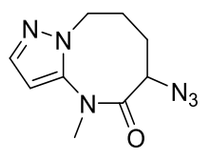
Etapa 3: 4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona

A una solución de 5-cloro-N-metil-N-(1H-pirazol-5-il)pentanamida (5,0 g, 23,2 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 ml) se añadió carbonato de cesio (15,11 g, 46,4 mmol) y se agitó TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 40 al 50 % en hexano) para proporcionar 4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (3,4 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 4,33-4,28 (m, 1H); 3,78-3,71 (m, 1H); 3,15 (s, 3H); 2,30-2,24 (m, 1H); 1,93-1,88 (m, 2H); 1,67-1,57 (m, 2H); 1,38-1,42 (m, 1H). TR de CLEM = 1,64 min, *m/z* = 180 $(M + H)^+$.



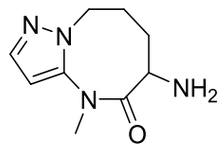
Etapa 4: 6-yodo-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona

A una solución de 5-cloro-N-metil-N-(1H-pirazol-5-il)pentanamida (3,4 g, 19,0 mmol) en diclorometano seco (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno enfriada a ~ -10 ºC en un baño de sal/hielo se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (17,1 ml, 113,8 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (15,8 ml, 113,8 mmol). La solución resultante se agitó en el baño de sal/hielo durante 1,5 h, tiempo después del cual se añadió yodo (14,44 g, 56,9 mmol). La mezcla continuó en agitación en el baño de sal/hielo durante 2 h más, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). Las capas se separaron y el extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bisulfito sódico (1 x 150 ml), agua (1 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 6-yodo-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (5,5 g, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó como tal en la siguiente etapa: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 4,33-4,26 (m, 1H); 4,04-4,00 (m, 1H); 3,78-3,71 (m, 1H); 3,17 (s, 3H); 2,32-2,27 (m, 2H); 1,93-1,61 (m, 2H). TR de CLEM = 2,63 min, *m/z* = 306 $(M + H)^+$.



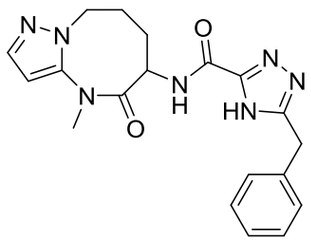
Etapa 5: 6-azido-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona

A una solución de 6-yodo-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (1,3 g, 4,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió azida sódica (1,10 g, 17,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 30 al 50 % en heptano), proporcionando azido-6-azido-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]- diazocin-5(4H)-ona (0,500 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo (0,606 g, 96 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□7,53 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 4,34-4,29 (m, 1H); 3,87-3,80 (m, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,17-3,15 (m, 1H); 2,05-1,95 (m, 3H); 1,68-1,57 (m, 1H). TR de CLEM = 2,72 min, *m/z* = 221,2 $(M + H)^+$.



Etapa 6: 6-amino-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona

A una solución de 6-azido-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]-diazocin-5(4H)-ona (2,2 g, 9,98 mmol) en metanol (50 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,0 g) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, la torta se lavó con metanol al 5 % en diclorometano y el filtrado combinado se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 6-amino-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (1,65 g, 85 %) en forma de un líquido viscoso de color pardo que se usó como tal en la siguiente etapa: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 4,29-4,24 (m, 1H); 3,78-3,71 (m, 1H); 3,17 (s, 3H); 2,74-2,70 (m, 1H); 1,96-1,88 (m, 3H); 1,66-1,60 (m, 3H). TR de CLEM = 1,42 min, *m/z* = 195,2 $(M + H)^+$.



5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

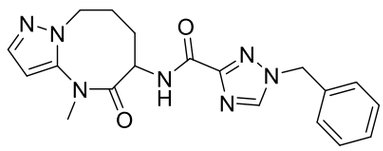
Método B

(58 mg, rendimiento del 75 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 3H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,29 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,97 – 3,80 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,93 – 1,77 (m, 2H), 1,66 – 1,53 (m, 1H). TR de CLEM = 3,61 min, *m/z* = 380,2 = $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,61 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 94



1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

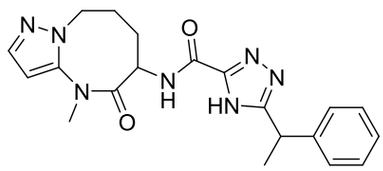
Método B

(104 mg, rendimiento del 80 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 5H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,67 – 1,54 (m, 1H). TR de CLEM = 3,72 min, m/z = 380,2 = $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,72 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 95



N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

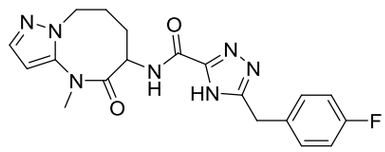
Método B

(34 mg, rendimiento del 56 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 – 8,20 (m, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 6H), 6,41 – 6,32 (m, 1H), 4,47 – 4,24 (m, 2H), 4,02 – 3,76 (m, 2H), 3,22 (s, J = 2,4 Hz, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,64 – 1,58 (m, 4H). TR de CLEM = 3,85 min, m/z = 394,2 = $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,85 min, IEN+ [M+H] encontrado = 394,2.

Ejemplo 96



5-(4-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

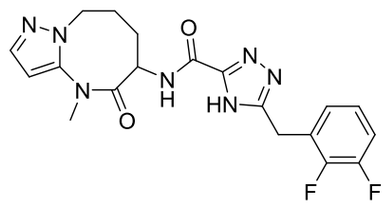
Método B

(24 mg, rendimiento del 40 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 – 8,22 (m, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,41 – 6,31 (m, 1H), 4,41 – 4,28 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,98 – 3,79 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 1H). TR de CLEM = 3,72 min, *m/z* = 398,1 = $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,72 min, IEN+ [M+H] encontrado = 398,1

Ejemplo 97



5-(2,3-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

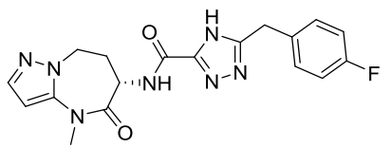
Método B

(41 mg, rendimiento del 60 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 – 8,25 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 1H), 7,23 – 7,10 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,97 – 3,78 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,67 – 1,53 (m, 1H). TR de CLEM = 3,81 min, *m/z* = 4,16,2 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,81 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,2

Ejemplo 98



(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

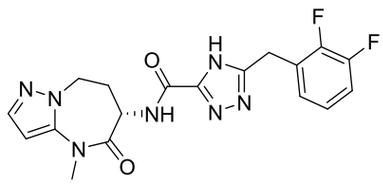
Método B

(55 mg, rendimiento del 94 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 – 8,50 (m, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 2H), 4,24 – 4,13 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H). TR de CLEM = 3,63 min, m/z = 384,1 (M + H])$^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,63 min, IEN+ [M+H] encontrado = 384,1.

Ejemplo 99



(S)-5-(2,3-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

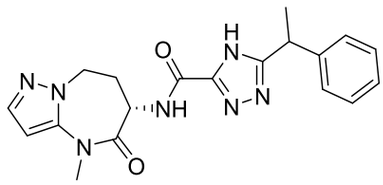
Método B

(42 mg, rendimiento del 80 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 – 8,51 (m, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,44 – 2,33 (m, 1H). TR de CLEM = 3,71 min, m/z = 402,1 (M + H])$^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,71 min, IEN+ [M+H] encontrado = 402,1.

Ejemplo 100



N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

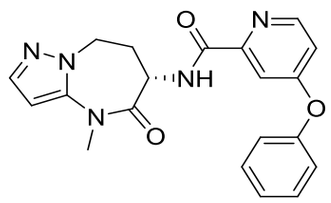
Método B

(54 mg, rendimiento del 74 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 6H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 4H), 4,24 – 4,13 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). TR de CLEM = 3,75 min, *m/z* = 380,2 (M + H])$^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,75 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 101



(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4-fenoxipicolinamida

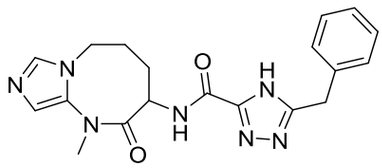
Método B

(22 mg, rendimiento del 35 %)

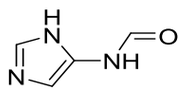
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,62 – 8,54 (m, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 3H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,14 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,74 – 2,61 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H). TR de CLEM = 4,59 min, *m/z* = 378,2 (M + H])$^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,59 min, IEN+ [M+H] encontrado = 378,2.

Ejemplo 102

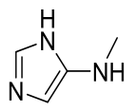


5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-3-il)-4 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



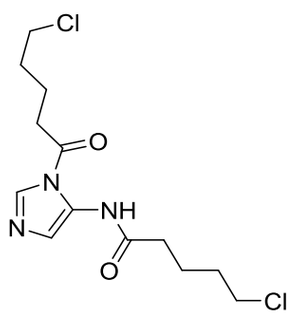
Etapa 1: N-(1H-imidazol-5-il)formamida

Una solución de 3H-imidazol-4-ilamina (7,9 g, 96,2 mmol) en ácido fórmico (32 ml) se calentó a 110 ºC durante 2 h en un recipiente cerrado herméticamente. La masa de reacción se enfrió a TA y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se codestiló con metanol (3 x 60 ml), proporcionando N-(3H-imidazol-4-il)-formamida (9,0 g, 84,18 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□12,38 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H).



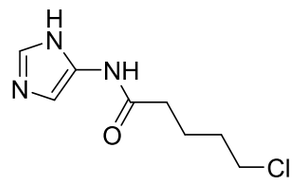
Etapa 2: N-metil-1H-imidazol-5-amina

A una solución en agitación de N-(3H-imidazol-4-il)-formamida (4,5 g, 40,5 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) en condición de refrigeración con hielo se añadió muy lentamente hidruro de litio y aluminio (solución 2 M en tetrahidrofurano, 61 ml, 121,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a TA y se agitó durante 6 h. La reacción se inactivó con sulfato sódico sólido y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar N-metil-1H-imidazol-5-amina en bruto (3,17 g, 81 %) en forma de un líquido incoloro, usado como tal en la siguiente etapa.



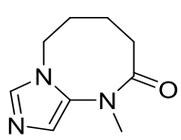
Etapa 3: 5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-1H-imidazol-5-il)pentanamida

A una solución en agitación de N-metil-1H-imidazol-5-amina (6,1 g, 62,1 mmol) en diclorometano anhidro (300 ml) enfriada a 0 ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (32,8 ml, 188,4 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de 5-cloropentanoílo (19,5 ml, 150,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,767 mg, 6,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 20 al 25 % en hexano), proporcionando 5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-1H-imidazol-5-il)pentanamida (17,5 g, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 1,67 min, *m/z* = 334,3 $[M]^+$, 336,3 $[M+2]^+$



Etapa 4: 5-cloro-N-(1H-imidazol-5-il)pentanamida

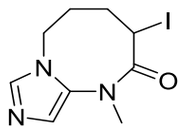
A una solución en agitación de 5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-1H-imidazol-5-il)pentanamida (17,5 g, 52,4 mmol) en etanol (105 ml) se añadió hidróxido sódico (2,1 g, 52,4 mmol) en agua (52,5 ml) y la mezcla se dejó reposar a TA durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 45 al 50 % en hexano) para proporcionar 5-cloro-N-(1H-imidazol-5-il)pentanamida (8,8 g, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,56 (s a, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,99 (s a, 2H), 1,60 (s a, 4H). TR de CLEM = 2,57 min, *m/z* = 216,1 $(M+H)^+$.



Etapa 5: 1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona

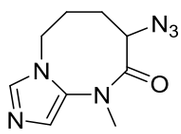
A una solución de 5-cloro-N-(1H-imidazol-5-il)pentanamida (8,8 g, 40,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (350 ml) se añadió carbonato de cesio (26,6 g, 81,6 mmol) y se agitó TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato

de etilo del 45 al 50 % en hexano) para proporcionar 1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona (5,6 g, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,30 (d a, J = 14,09 Hz), 3,75 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H),1,44-1,38 (m, 1H). TR de CLEM = 1,90 min, m/z = 180,2 $(M + H)^+$.



Etapa 6: 3-yodo-1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona

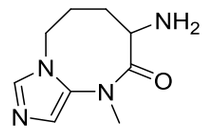
A una solución de 1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona (0,730 mg, 4,1 mmol) en diclorometano seco (65 ml) en una atmósfera de nitrógeno enfriada a ~ -10 ºC en un baño de sal/hielo se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (6,5 ml, 24,4 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (3,5 ml, 24,4 mmol). La solución resultante se agitó en el baño de sal/hielo durante 1,5 h, tiempo después del cual se añadió yodo (3,1 g, 12,2 mmol). La mezcla continuó en agitación en el baño de sal/hielo durante 2 h más, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). Las capas se separaron y el extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bisulfito sódico (1 x 150 ml), agua (1 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 3-yodo-1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona (1,15 g, rendimiento bruto del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó como tal en la siguiente etapa: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (s, 1H), 6,42 – 6,39 (s, 1H), 4,29 (dd, J = 14,6, 3,9 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,31-2,26 (s, 2H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H). TR de CLEM = 2,54 min, m/z = 306,1 $(M + H)^+$.



Etapa 7: 3-azido-1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona

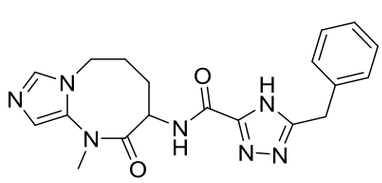
A una solución de 3-yodo-1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona (1,1 g, 3,61 mmol en bruto) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió azida sódica (0,94 g, 14,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción

se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 25 al 30 % en hexano), proporcionando 3-azido-1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin- 2(1H)-ona (0,600 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□7,53 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,32 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 3H), 1,26-1,23 (m, 1H). TR de CLEM = 1,33 min, *m/z* = 221,3 $(M + H)^+$.



Etapa 8: 3-amino-1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona

A una solución de 3-azido-1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona (0,400 mg, 1,82 mmol) en metanol (12 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,200 g) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, la torta se lavó con metanol y el filtrado combinado se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 3-amino-1-metil-3,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-2(1H)-ona (0,27 mg, 77 %) en forma de un líquido de color amarillo claro que se usó como tal en la siguiente etapa: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□7,51 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,27 (dd, *J* = 14,4, 5,3 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,73-2,67 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1.661,47 (m, 3H). TR de CLEM = 3,64 min, *m/z* = 195,1 $(M + H)^+$.



Etapa 9:

5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-3-il)-4 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método B

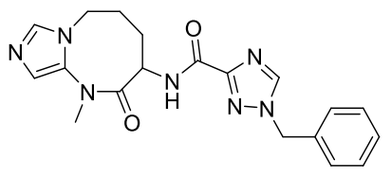
(19,6 mg, rendimiento del 25 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 – 8,21 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,18 (m, 5H), 6,59 (s, 0H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 1H), 4,09 (s, 2H),

3,98 – 3,76 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 1H). TR de CLEM = 3,46 min, *m/z* = 380,2 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,46 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 103



1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

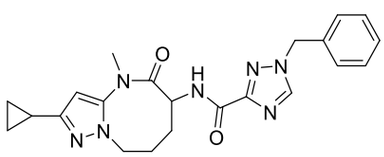
Método B

(44 mg, rendimiento del 56 %)

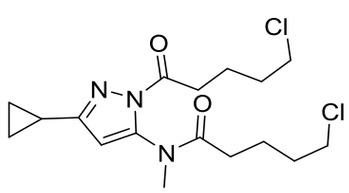
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 6H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,42 – 4,29 (m, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,68 – 1,53 (m, 1H). TR de CLEM = 3,55 min, *m/z* = 380,2 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,55 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 104



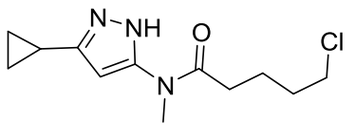
1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

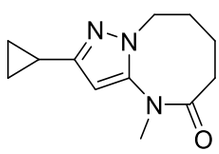
5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida

A una solución en agitación de N,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (6 g, 43,7 mmol) en diclorometano anhidro (300 ml) enfriada a 0 ºC se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (22,8 ml, 131,2 mmol), seguido de adición gota a gota de cloruro de 5-cloropentanoílo (13,5 ml, 104,96 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,534 mg, 4,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío para proporcionar
5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida
(1,3 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa: TR de CLEM = 1,79 min, *m/z* = 374,1 $(M)^+$, 376,1$(M+2)^+$



Etapa 2: 5-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida

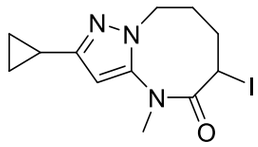
A una solución en agitación de 5-cloro-N-(1-(5-cloropentanoil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida (21,5 g, en bruto) en etanol (115 ml) se añadió hidróxido sódico (2,29 g, 57,4 mmol) en agua (57,6 ml) y la mezcla se dejó reposar a TA durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 45 al 50 % en hexano) para proporcionar 5-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida (4,2 g, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□12,47 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,56 (s a, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,18 (s a, 2H), 1,87 (s a, 1H), 1,61-1,57 (m, 4H), 0,92 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 0,69 (s a, 2H). TR de CLEM = 1,49 min, *m/z* = 256 $(M)^+$, 258 $(M+2)^+$



Etapa 3:
2-ciclopropil-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona

A una solución de 5-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilpentanamida (4,2 g, 19,47 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 ml) se añadió carbonato de cesio (12,69 g, 38,95 mmol) y se agitó TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 45 al 50 % en hexano) para proporcionar

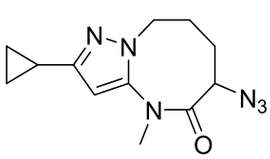
2-ciclopropil-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (3,5 g, 82 %) en forma de un sólido blanquecino**:** RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ□5,99 (s, 1H), 4,30 (d a, J = 10,04 Hz), 3,64 (t, J = 12,32 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,69 (t, J = 11,8 Hz), 1,54-1,51 (m, 1H),1,39-1,33 (m, 1H) 0,85-0,82 (m, 2H), 0,63 (s a, 2H). TR de CLEM = 1,39 min, *m/z* = 220,0 $(M + H)^+$.



Etapa 4:

2-ciclopropil-6-yodo-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona

A una solución de 2-ciclopropil-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (2,5 g, 11,4 mmol) en diclorometano seco (65 ml) en una atmósfera de nitrógeno enfriada a ~ -10 ºC en un baño de sal/hielo se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (18,2 ml, 68,4 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (9,7 ml, 68,4 mmol). La solución resultante se agitó en el baño de sal/hielo durante 1,5 h, tiempo después del cual se añadió yodo (8,6 g, 34,2 mmol). La mezcla continuó en agitación en el baño de sal/hielo durante 2 h más, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). Las capas se separaron y el extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bisulfito sódico (1 x 150 ml), agua (1 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar 2-ciclopropil-6-yodo-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (4 g, rendimiento bruto) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado según estaba en la siguiente etapa.

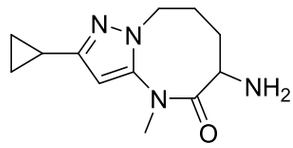


Etapa 4:

6-azido-2-ciclopropil-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona.

A una solución de 2-ciclopropil-6-yodo-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]-diazocin-5(4H)-ona (4 g, 15,4 mmol en bruto) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadió azida sódica (3 g, 65,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante

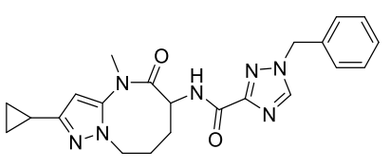
17 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 25 al 30 % en hexano), proporcionando 6-azido-2-ciclopropil-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (2 g, 66 % en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo (0,606 g, 96 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,08 (s, 1H), 4,20 (dd, J = 14,8, 5,2 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,8, 11,5 Hz, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 0,85 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 3H), 0,64 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 2H). TR de CLEM = 1,51 min, m/z = 261,1 $(M + H)^+$.



Etapa 5:

6-amino-2-ciclopropil-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona

A una solución de 6-azido-2-ciclopropil-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (3 g, 11,5 mmol) en metanol (50 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,5 g) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, la torta se lavó con metanol y el filtrado combinado se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 6-amino-2-ciclopropil-4-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-5(4H)-ona (2,2 g, 82 %) en forma de un líquido viscoso de color amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,00 (s, 1H), 4,15 (dd, J = 14,2, 4,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 14,2, 11,4 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 0,63 (s, 2H). TR de CLEM = 2,12 min, m/z = 235,2 $(M + H)^+$.



Etapa 6:

1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

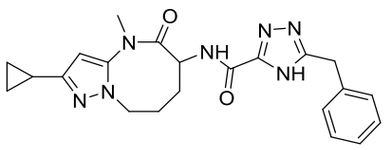
Método B

(29 mg, rendimiento del 65 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,32 – 4,15 (m, 1H), 3,98 – 3,67 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,03 – 1,72 (m, 4H), 1,67 – 1,50 (m, 1H), 0,93 – 0,79 (m, 2H), 0,77 – 0,53 (m, 2H). TR de CLEM = 4,11 min, *m/z* = 420,2 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,11 min, IEN+ [M+H] encontrado = 420,2.

Ejemplo 105



5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

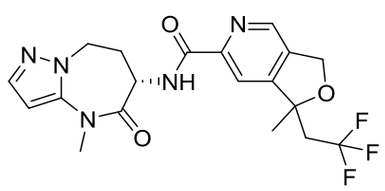
Método B

(8,4 mg, rendimiento del 19 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 0H), 8,28 – 8,17 (m, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,93 – 3,72 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,03 – 1,74 (m, 4H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 0,91 – 0,81 (m, 2H), 0,71 – 0,56 (m, 2H). TR de CLEM = 3,97 min, *m/z* = 420,2 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,97 min, IEN+ [M+H] encontrado = 420,2.

Ejemplo 106



1-metil-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

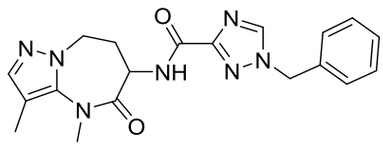
Método B

(50 mg, rendimiento del 71 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 – 8,88 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,19 – 5,11 (m, 2H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,50 (s, 3H). TR de CLEM = 4,22 min, *m/z* = 424,1 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,22 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,1.

Ejemplo 107



1-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

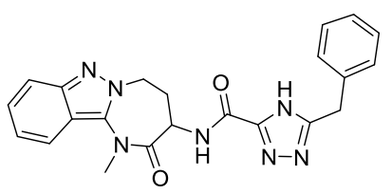
Método B

(50 mg, rendimiento del 64 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 6H), 5,48 (s, 2H), 4,34 – 4,12 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,01 (s, 3H). TR de CLEM = 3,71 min, *m/z* = 380,2 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,71 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 108



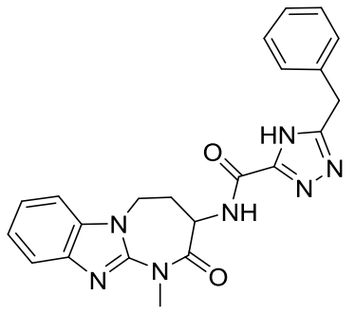
5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se preparó 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida a partir de 1H-indazol-3-amina de acuerdo con el Método Z. Rendimiento de la etapa final: 0,057 g, 70 %: RMN ^{1}H (400 MHz,

DMSO-d6) δ 7,76 (dt, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,18 (m, 6H), 7,12 (ddd, J = 8,5, 6,6, 0,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 10,7, 4,1 Hz, 2H), 4,22 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H). TR de CL-EM = 4,08 min, m/z = 416,2 $(M+H)^+$.

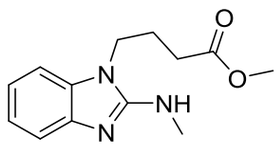
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,08 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,2.

Ejemplo 109



MÉTODO G2

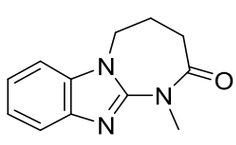
5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[4.5]imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 4-[2-(metilamino)bencimidazol-1-il]butanoato de metilo

A una solución de N-metil-1H-bencimidazol-2-amina (1,36 g, 9,24 mmol, 1,00) en acetonitrilo (40 ml) se añadió carbonato de cesio (12 g, 37,0 mmol, 4 equiv), seguido de 4-bromobutanoato de metilo (1,40 ml, 2,01 g, 11,1 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 4-[2-(metilamino)bencimidazol-1-il]butanoato de metilo (0,65 g, 28 %) en forma de un aceite de color naranja.

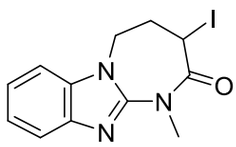
CLEM (acetonitrilo del 5 al 5 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,88 min, IEN+ [M+H] encontrado = 248.



Etapa 2: 1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona

A una solución de 4-[2-(metilamino)bencimidazol-1-il]butanoato de metilo (0,650 g, 2,63 mmol) en metanol (3 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso 1 M (2,89 ml, 2,891 mmol, 1.100 equiv). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y se resuspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esta se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,38 ml, 7,89 mmol, 3 equiv), seguido de hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,71 g, 3,15 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (50 ml), después se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano) para proporcionar el producto 1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona (0,41 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo.

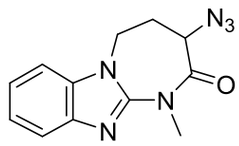
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,96 min, IEN+ [M+H] encontrado = 216.



Etapa 3: 3-yodo-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona

A una solución de 1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona (0,375 g, 1,74 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada en un baño de sal/hielo se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (1,58 ml, 10,45 mmol, 6 equiv), seguido de yodotrimetilsilano (1,491 ml, 10,45 mmol, 6 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h en el baño de sal/hielo, después se añadió yodo (1,33 g, 5,23 mmol, 3 equiv) y la mezcla se agitó en el baño de refrigeración durante 2 h más. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de sulfito sódico (50 ml). Las capas se separaron, y el extracto acuoso se extrajo dos veces más con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 50 % en heptano) para proporcionar 3-yodo-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona (0,445 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

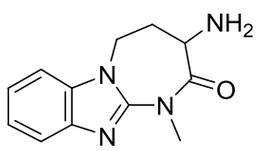
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,06 min, IEN+ [M+H] encontrado = 342.



Etapa 4: 3-azido-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona

A una solución de 3-yodo-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona (0,45 mg, 1,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió azida sódica (0,101 g, 1,57 mmol, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano) para proporcionar 3-azido-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona (0. 315 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

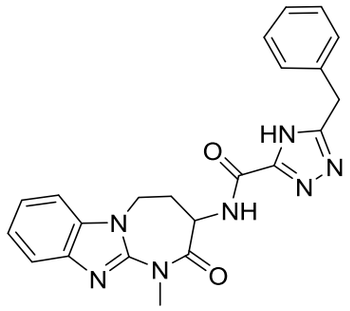
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,04 min, IEN+ [M+H] encontrado = 257.



Etapa 5: 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona

A una solución de 3-azido-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona (0,315 g, 1,23 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (1 ml) y resina de trifenilfosfina enlazada a polipoliestireno (1,23 g, carga de ~3 mmol/g, 3,69 mmol, 3 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 15 % en diclorometano) para proporcionar 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona (0,197 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,76 min, IEN+ [M+H] encontrado = 231.



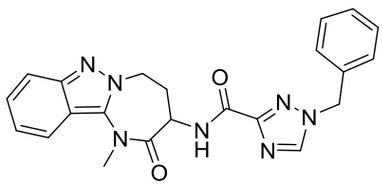
Etapa 6:

5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[4.5]imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona (0,028 g, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,037 g, 0,18 mmol, 1,5 equiv), N,N-diisopropilamina (0,064 ml, 0,047 g, 0,36 mmol, 3 equiv) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,076 mg, 0,14 mmol, 1,15 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se diluyó con acetato de isopropilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo del 5 al 50 % en H2O + ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[4.5]imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (0,014 g, 27 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,32 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,36 –7,19 (m, 7H), 4,72 – 4,61 (m, 1H), 4,49 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,19 – 3,98 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,76 – 2,60 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H). TR de CL-EM = 3,97 min, m/z = 416,2 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,97 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,2.

Ejemplo 110

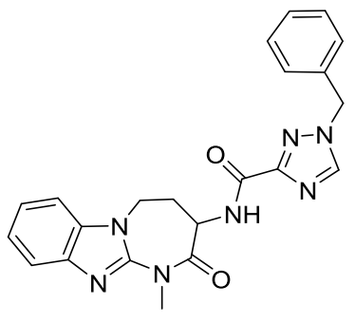


1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se preparó 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida a partir de 1H-indazol-3-amina de acuerdo con los métodos Z y G1. Rendimiento de la etapa final: 0,033 g, 52 %: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 6H), 7,12 (ddd, J = 8,5, 6,6, 0,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,65 – 4,56 (m, 2H), 4,22 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H). TR de CL-EM = 4,26 min, m/z = 416,2 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,26 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,2.

Ejemplo 111

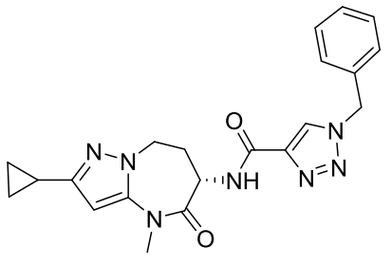


Se preparó 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[4.5]imidazo[1,2-a]-[1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida a partir de 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-a]bencimidazol-2-ona de acuerdo con el Método G1. Rendimiento: 0,011 g, 22 %: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,43 – 7,17 (m, 8H), 5,49 (s, 2H), 4,71 – 4,60 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 14,6, 12,8, 6,5 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H). TR de CL-EM = 4,08 min, m/z = 416,2 $(M+H)^{+}$.

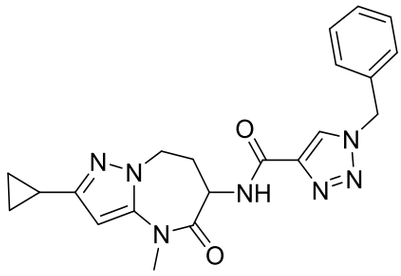
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,08 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,2.

Ejemplo 112

MÉTODO G3



(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Etapa 1:

1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una solución de 6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (0,029 g, 0,13 mmol, 1 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 1-benciltriazol-4-carboxílico (0,040 g, 0,20 mmol, 1,5 equiv), N,N-diisopropiletilamina (0,069 ml, 0,40 mmol, 3 equiv) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,082 g, 0,15 mmol, 1,15 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se diluyó con acetato de isopropilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo del 5 al 50 % en H2O + ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,030 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,46 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,2

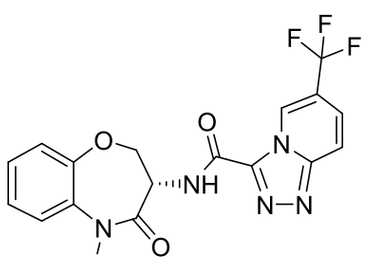
Se purificó adicionalmente 1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida por SFC (columna Whelk O-1, elusión isocrática de metanol al 40 % + hidróxido de amonio al 0,1 %), proporcionando los enantiómeros asignados arbitrariamente (R)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,014 g, 26 %) y (S)-5-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,013 g, 24 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos isocráticos para el primer enantiómero de elusión (configuración R asignada arbitrariamente): TR de SFC (columna Whelk O-1, elusión isocrática de metanol al 40 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 0,773 min, 100 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,15 (m, 5H), 6,05 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,39 – 4,19 (m, 3H), 4,09 (ddd, J = 14,6, 12,6, 6,5 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 1,85 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 2H), 0,75 – 0,58 (m, 2H) $^{\text{TR de CLEM}}$ = 4,46 min, *m/z* = 406,2 $(M+H)^+$.

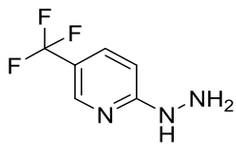
Datos analíticos para el segundo enantiómero de elusión (configuración S asignada arbitrariamente): TR de SFC: 0,960 min, 100 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,18 (m, 5H), 6,05 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,46 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 3,97 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 1,85 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 0,91 – 0,80 (m, 2H), 0,73 – 0,59 (m, 2H). TR de CLEM = 4,42 min, *m/z* = 406,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113

MÉTODO G4



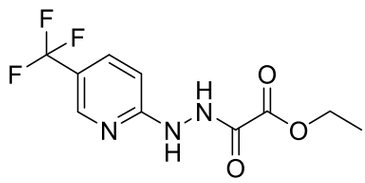
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: [5-(trifluorometil)-2-piridil]hidrazina

A una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 5,5 mmol) en etanol (10 ml) en un vial grande para microondas se añadió hidrato de hidrazina (1,25 ml, 22 mmol, 4 equiv). El vial se cerró y se calentó en un microondas a 150 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar [5-(trifluorometil)-2-piridil]hidrazina (0,95 g, 97 %) en forma de un sólido de color castaño, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

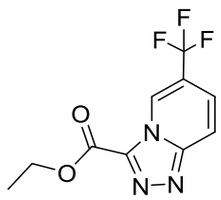
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,77 min, IEN+ [M+H] encontrado = 178.



Etapa 2: 2-oxo-2-[2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]hidrazino]acetato de etilo

A una solución de [5-(trifluorometil)-2-piridil]hidrazina (0,95 mg, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) enfriada a 0 ºC se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,87 ml, 10,7 mmol, 2 equiv), seguido de 2-cloro-2-oxo-acetato de etilo (0,66 ml, 5,9 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a TA con agitación durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 2-oxo-2-[2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]hidrazino]acetato de etilo (0,63 g, 42 %) en forma de un sólido de color naranja.

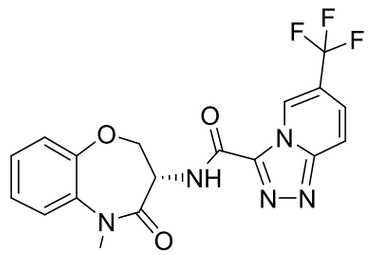
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,15 min, IEN+ [M+H] encontrado = 278.



Etapa 3: 6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo

Una suspensión de 2-oxo-2-[2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]hidrazino]acetato de etilo (0,63 g, 2,27 mmol) en cloruro de fosforilo (6 ml, 64,6 mmol, 28,4 equiv) se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, iPrOAc del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,266 g, 45 %) en forma de un sólido blanquecino.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,23 min, IEN+ [M+H] encontrado = 260.



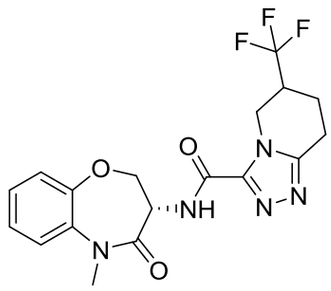
Etapa 4:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida

A una solución de 6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,266 g, 1,02 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (1,23 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y a este se añadió cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,040 g, 0,18 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,092 ml, 0,067 g, 0,52 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,114 g, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida (0,035 g, 49 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 – 9,40 (m, 2H), 8,25 – 8,14 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 3H), 4,95 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,7, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H). TR de CL-EM = 4,09 min, m/z = 406,1 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,09 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,1

MÉTODO G5



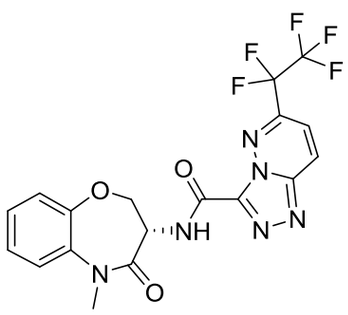
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida

A una solución de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida (0,046 g, 0,11 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de paladio (10 %p, 0,024 g, 0,017 mmol, 0,15 equiv). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de un globo de gas de hidrógeno durante 16 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano), proporcionando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida (0,034 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,89 – 4,79 (m, 1H), 4,72 – 4,54 (m, 2H), 4,41 (ddd, J = 9,8, 7,6, 3,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,3, 10,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23 – 3,05 (m, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H). TR de CL-EM = 4,56 min, m/z = 410,1 $(M+H)^{+}$.

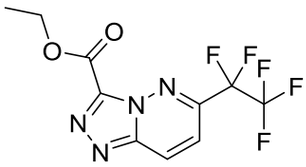
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,56 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,1

Ejemplo 114

MÉTODO G6



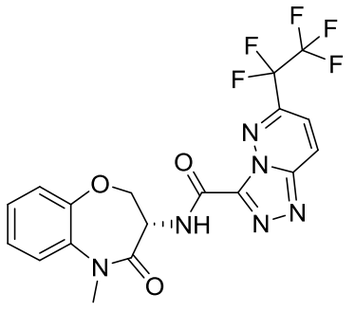
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(perfluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxamida



Etapa 1: 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 6-cloro-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,88 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió (1,1,2,2,2-Pentafluoroetilo)(1, 10-fenantrolin-κN1,κN10)cobre (0,384 g, 1,06 mmol, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 24 h, después se diluyó con acetato de isopropilo (25 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y el extracto acuoso se extrajo dos veces más con acetato de isopropilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (0,031 g, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,20 min, IEN+ [M+H] encontrado = 311.



Etapa 2:
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(perfluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxamida

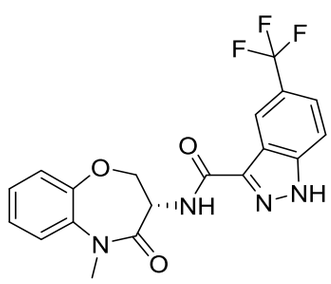
A una solución de 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (0,031 g, 0,10 mmol) disuelto en metanol (1 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 ºC, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida

(2 ml) y a este se añadió cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,025 g, 0,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,057 ml, 0,33 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,071 g, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1. 2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida (0,015 g, 30 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,90 – 8,79 (m, 1H), 7,93 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 4,97 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H). TR de CL-EM = 4,81 min, m/z = 457,1 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,81 min, IEN+ [M+H] encontrado = 457,1

Ejemplo 115

MÉTODO G7



(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida

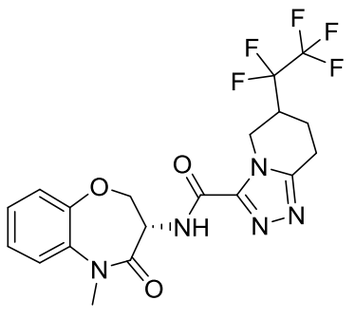
A una solución de cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,030 g, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió ácido 5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxílico (0,036 g, 0,16 mmol, 1,2 equiv, N,N-diisopropiletilamina (0,046 ml, 0,26 mmol, 2 equiv) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,078 g, 0,14 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo del 20 al 70 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida (0,036 mg, 67 %) en forma de un sólido de color pardo claro:

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,15 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 – 8,28 (m, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 3H), 4,96 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H). TR de CL-EM = 5,43 min, m/z = 405,1 $(M+H)^+$.

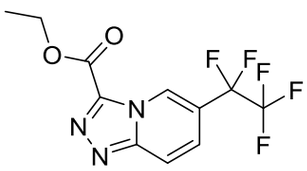
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,43 min, IEN+ [M+H] encontrado = 405,1

Ejemplo 116

MÉTODO G13



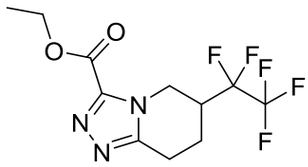
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(perfluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 6-bromo-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió (1,1,2,2,2-Pentafluoroetilo)(1, 10-fenantrolina-κN1,κN10)cobre (0,201 g, 0,56 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 24 h, después se diluyó con acetato de isopropilo (25 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y el extracto acuoso se extrajo dos veces más con acetato de isopropilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,055 mg, 0,18 mmol, 48 %) en forma de un sólido blanquecino.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,24 min, IEN+ [M+H] encontrado = 310

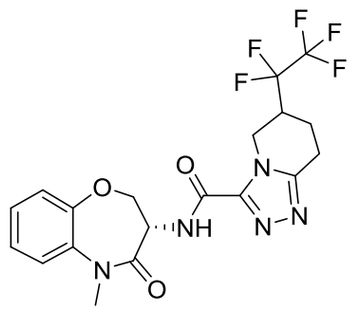


Etapa 2:

6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,055 g, 0,18 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de paladio (10 %p, 0,037 g, 0,027 mmol, 0,15 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA en una atmósfera de globo de hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,055 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,14 min, IEN+ [M+H] encontrado = 314



Etapa 3:

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(perfluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida

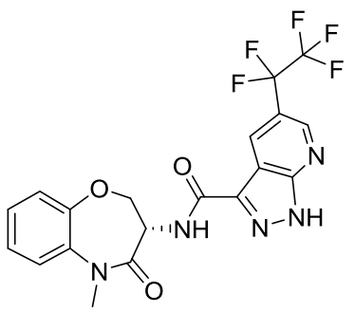
A una solución de 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,055 g, 0,18 mmol) disuelto en metanol (1 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y a este se añadió cloruro de

[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,030 g, 0,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,069 ml, 0,39 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,086 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(perfluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida (0,049 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 7,3, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 4,89 – 4,78 (m, 1H), 4,72 – 4,59 (m, 2H), 4,40 (ddd, J = 9,8, 7,6, 3,3 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 3,00 – 2,88 (m, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 1H). TR de CL-EM = 5,00 min, m/z = 460,1 $(M+H)^{+}$.

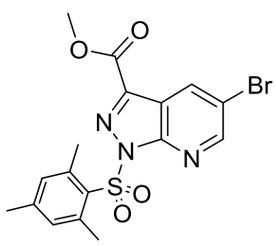
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,00 min, IEN+ [M+H] encontrado = 460,1

Ejemplo 117

MÉTODO G8



(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

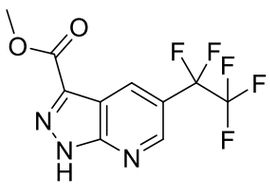


Etapa 1: 5-bromo-1-(2,4,6-trimetilfenilo)sulfonil-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,95 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trietilamina (0,544 ml,

3,93 mmol, 2 equiv), cloruro de 2-mesitilenosulfonilo (0,475 g, 2,15 mmol, 1,1 equiv) y 4-(dimetilamino)piridina 0,024 mg, 0,20 mmol, 0,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 5-bromo-1-(2,4,6-trimetilfenilo)sulfonil-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (0,855 g, 99 %) en forma de un sólido de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

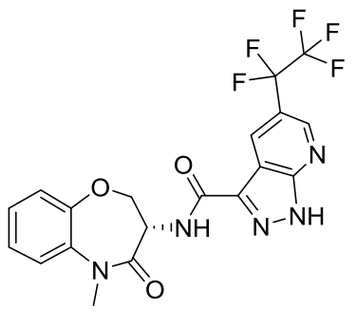
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,77 min, IEN+ [M+H] encontrado = 440



Etapa 2: 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 5-bromo-1-(2,4,6-trimetilfenilo)sulfonil-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (0,855 g, 1,95 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona se añadió (1,1,2,2,2-pentafluoroetilo)(1, 10-fenantrolina-κN1,κN10)cobre (0,990 g, 2,73 mmol, 1,4 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 24 h, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 25 % en heptano), proporcionando 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (0,020 g, 3 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,24 min, IEN+ [M+H] encontrado = 296



Etapa 3:

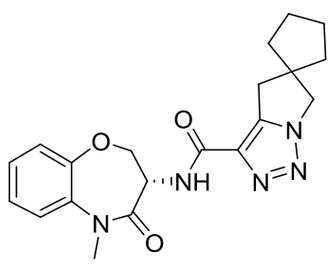
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (0,020 g, 0,07 mmol) disuelto en metanol (1 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,135 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 h, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y a este se añadió cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,030 g, 0,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,069 ml, 0,39 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,086 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-70 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (0,005 g, 17 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,87 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 3H), 4,95 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H). TR de CL-EM = 5,43 min, m/z = 456,1 $(M+H)^+$.

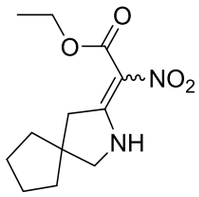
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,43 min, IEN+ [M+H] encontrado = 456,1

Ejemplo 118

MÉTODO G9



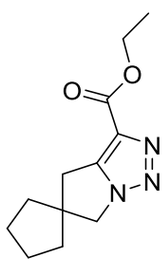
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4'H,6'H-espiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazole]-3'-carboxamida



Etapa 1: 2-(8-azaspiro[4.4]nonan-7-ilidene)-2-nitro-acetato de etilo

A una solución de 8-azaspiro[4.4]nonan-7-ona (1,39 g, 10 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió carbonato potásico (4,15 g, 30 mmol, 3 equiv) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,96 g, 20 mmol, 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se diluyó con agua (100 ml) las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en nitroacetato de etilo (4,45 ml, 40 mmol, 4 equiv) y se calentó a 70 ºC durante 7 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 50 % en heptano), proporcionando 2-(8-azaspiro[4.4]nonan-7-ilidene)-2-nitro-acetato de etilo (1,09 g, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,25 min, IEN+ [M+H] encontrado = 255

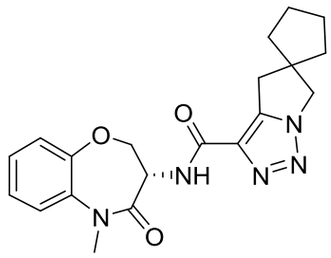


Etapa 2: espiro[4,6-dihidropirrolo[1,2-c]triazol-5,1'-ciclopentane]-3-carboxilato de etilo

A una solución de (2E)-2-(8-azaspiro[4.4]nonan-7-ilidene)-2-nitro-acetato de etilo (1,09 g, 4,29 mmol) en ácido acético (13,4 ml) enfriada a 0 ºC se añadió polvo de cinc (1,68 g, 25,7 mmol, 6 equiv). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se enfrió a 0 ºC y a este se añadió ácido trifluoroacético (1,13 ml, 15,0 mmol, 3,5 equiv), seguido de nitrito de terc-butilo (1,68 ml, 14,1 mmol, 3,3 equiv). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, se añadió agua (13,4 ml) y después toda la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de

isopropilo del 0 al 70 % en heptano), proporcionando espiro[4,6-dihidropirrolo[1,2-c]triazol-5,1'-ciclopentane]-3-carboxilato de etilo (0,410 g, 47 %).

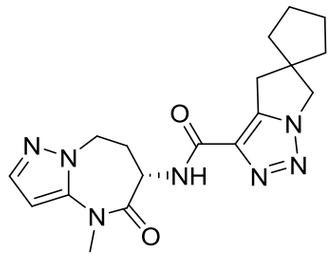
CLEM (acetonitrilo del 5 al 5 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,18 min, IEN+ [M+H] encontrado = 236



Etapa 3: (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4'H,6'H-espiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazole]-3'-carboxamida

A una solución de espiro[4,6-dihidropirrolo[1,2-c]triazol-5,1'-ciclopentane]-3-carboxilato de etilo (0,105 g, 0,45 mmol) disuelto en metanol (1 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,893 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 1 h, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y a este se añadió cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,035 g, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,080 ml, 0,46 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,100 g, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (0,039 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 3H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,25 (d, J =0,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 1,80 – 1,62 (m, 8H). TR de CL-EM = 4,82 min, m/z = 382,2 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,82 min, IEN+ [M+H] encontrado = 382,2

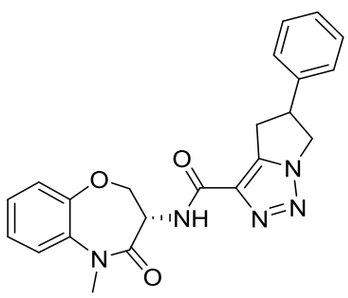


(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4'H,6'H-espiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazole]-3'-carboxamida

Se preparó (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4'H,6'H-espiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazole]-3'-carboxamida a partir de (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona de acuerdo con el MÉTODO G9. Rendimiento de la etapa final: 0,019 g, 30 %: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,27 (m, 2H), 4,25 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,19 (ddd, J = 14,6, 12,7, 6,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,58 (ddd, J = 12,9, 8,0, 5,0 Hz, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 1,81 – 1,59 (m, 8H). TR de CL-EM = 3,80 min, m/z = 370,2 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,80 min, IEN+ [M+H] encontrado = 370,2

Ejemplo 119



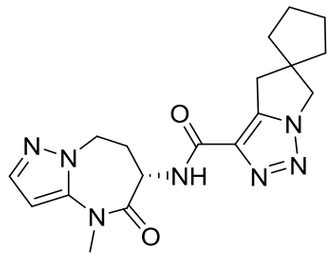
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazol-3-carboxamida

Se preparó N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazol-3-carboxamida a partir de 4-fenil-2-pirrolidinona de acuerdo con el MÉTODO G9. Rendimiento de la etapa final: 0,048 g, 78 %: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,42 – 7,20 (m, 8H), 4,91 – 4,81 (m, 2H), 4,63 (ddd, J = 11,6, 9,9, 1,5 Hz, 1H), 4,49 – 4,31 (m, 3H), 3,48

– 3,38 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,00 (dd, J = 16,3, 8,4 Hz, 1H). T_R de CL-EM = 4,93 min, m/z = 404,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,93 min, IEN+ [M+H] encontrado = 404,1

Ejemplo 120

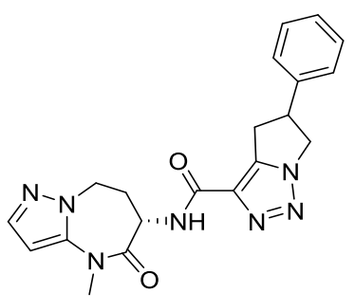


Se preparó (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4'H,6'H-espiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazole]-3'-carboxamida de acuerdo con el Método G9.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,85 (ddd, J = 11,3, 8,1, 3,6 Hz, 1H), 4,50 – 4,27 (m, 3H), 4,20 (ddd, J = 14,6, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,25 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,01 (dd, J = 16,4, 8,3 Hz, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H).

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,97 min, IEN+ [M+H] encontrado = 392,2

Ejemplo 121



N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazol-3-carboxamida

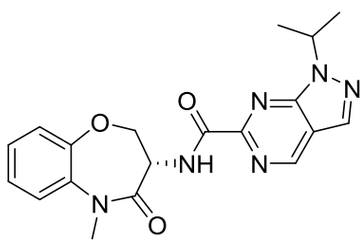
Se preparó N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazol-3-carboxamida a partir de

(S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona y 4-fenil-2-pirrolidinona de acuerdo con el MÉTODO G9. Rendimiento de la etapa final: 0,013 g, 19 %: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,85 (ddd, J = 11,3, 8,1, 3,6 Hz, 1H), 4,50 – 4,27 (m, 3H), 4,20 (ddd, J = 14,6, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,25 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,01 (dd, J = 16,4, 8,3 Hz, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H). TR de CL-EM = 3,97 min, m/z = 392,2 $(M+H)^{+}$.

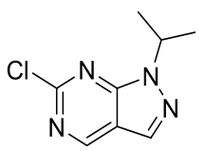
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,97 min, IEN+ [M+H] encontrado = 392,2.

Ejemplo 122

MÉTODO G10



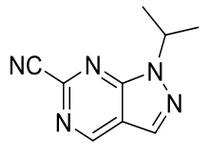
(S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida



Etapa 1: 6-cloro-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidina

A una solución de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (0,417 g, 2,70 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se añadió carbonato potásico (0,745 g, 5,40 mmol, 2 equiv) y 2-yodopropano (0,540 ml, 5,4 mmol, 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 ºC, después se diluyó con diclorometano, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 50 % en heptano), proporcionando 6-cloro-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidina (0,240 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco.

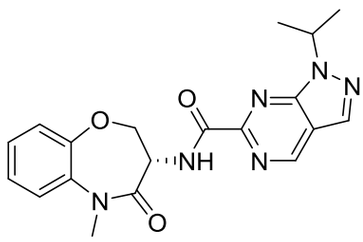
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,11 min, IEN+ [M+H] encontrado = 197.



Etapa 2: 1-isopropilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo

A una solución de cianuro sódico (0,071 g, 1,46 mmol, 1,2 equiv) en agua (1,5 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0,025 ml, 0,24 mmol, 0,20000 equiv), seguido de una solución de 6-cloro-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidina (0,240 g, 1,2205 mmol, 1 equiv) en dimetilsulfóxido (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 50 % en heptano), proporcionando 1-isopropilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo (0,036 g, 16 %) en forma de un sólido de color naranja.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,14 min, IEN+ [M+H] encontrado = 188.



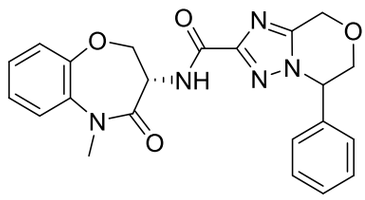
Etapa 3: (S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

A una suspensión de 1-isopropilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo (0,036 g, 0,19 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,577 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 h, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y a este se añadió cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (0,035 g, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,080 ml, 0,46 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,100 g, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando (S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-piraz

olo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (0,028 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (s, 1H), 9,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 5,27 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 11,1, 7,9 Hz, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,53 (dd, J = 6,7, 0,8 Hz, 6H). TR de CL-EM = 4,44 min, m/z = 381,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,44 min, IEN+ [M+H] encontrado = 381,1

Ejemplo 123



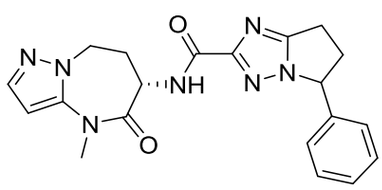
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6-dihidro-8H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida

Se preparó N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6-dihidro-8H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida a partir de 5-fenilmorfolin-3-ona y cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio de acuerdo con el MÉTODO G11. Rendimiento de la etapa final: 0,025 g, 39 %: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,43 –7,16 (m, 8H), 5,65 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). TR de CL-EM = 4,57 min, m/z = 420,1 $(M+H)^+$.

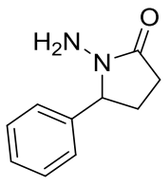
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,57 min, IEN+ [M+H] encontrado = 420,1

Ejemplo 124

MÉTODO G11



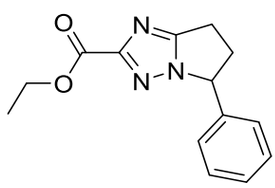
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida



Etapa 1: 1-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona

A una solución de 5-fenilpirrolidin-2-ona (0,200 g, 1,24 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 ml) se añadió hidruro sódico (60 % suspensión en aceite mineral, 0,099 g, 2,48 mmol, 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA, después se enfrió a 0 ºC. A la mezcla enfriada se añadió una solución de O-mesitilenosulfonilhidroxilamina (0,610 g, 2,83 mmol, 2,3 equiv) en 1,2-dimetoxietano (5 ml). La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con metanol (0,1 ml) y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 7,5 % en acetato de isopropilo), proporcionando 1-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona (0,195 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

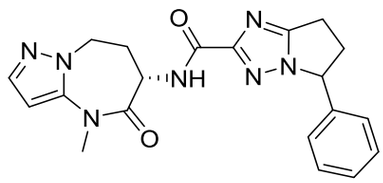
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,11 min, IEN+ [M+H] encontrado = 177.



Etapa 2: 5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 1-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona (0,150 g, 0,85 mmol) en tolueno (1,5 ml) se añadió ácido acético (0,15 ml, 2,6 mmol, 3 equiv), seguido de 2-amino-2-tioxo-acetato de etilo (0,125 g, 0,94 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC y se agitó durante 16 h. La mezcla se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó pro cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de etilo (0,024 g, 11 %) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 5 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,09 min, IEN+ [M+H] encontrado = 258.



Etapa 3:

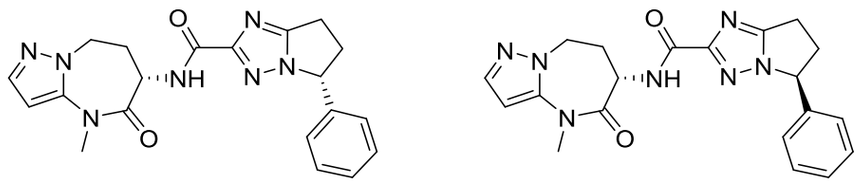
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

A una solución de 5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de etilo (0,024 g, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,187 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 1 h, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y a este se añadió (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (0,030 g, 0,17 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,50 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,109 g, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (0,023 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,33 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,2, 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 1H), 3,24 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 1H). TR de CL-EM = 3,73 min, m/z = 392,2 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,73 min, IEN+ [M+H] encontrado = 392,2

Ejemplos 125 y 126

MÉTODO G12



(R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y

(S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (1:1)

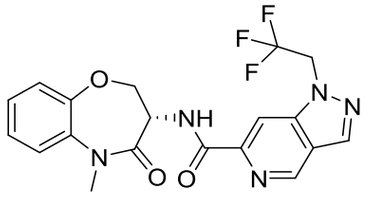
Se purificó adicionalmente N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]-diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida por SFC (columna Lux Cellulose-4, elusión isocrática de metanol al 50 % + hidróxido de amonio al 0,1 %), proporcionando diastereómeros asignados arbitrariamente (R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (0,006 g, 9 %) y (S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (0,006 g, 9 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elusión (configuración R,S asignada arbitrariamente): TR de SFC (columna Lux Cellulose-4, elusión isocrática de metanol al 50 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 1,14 min, 100 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,2, 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,32 –4,23 (m, 1H), 4,23 – 4,13 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,37 (td, J = 12,5, 6,6 Hz, 1H). TR de CLEM = 3,76 min, *m/z* = 392,2 $(M+H)^+$.

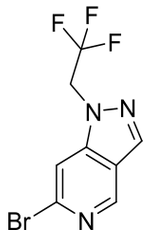
Datos analíticos para el segundo diastereómeros de elusión (configuración S,S asignada arbitrariamente): TR de SFC: 1,84 min, 100 % ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 2H), 4,24 –4,12 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 1H). TR de CLEM = 3,76 min, *m/z* = 392,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 127

MÉTODO C1

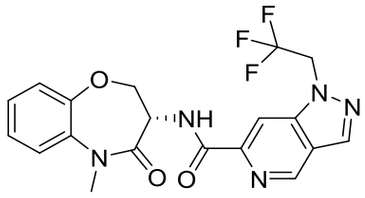


N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(2,2,2 trifluoroetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-carboxamida



Etapa 1: 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina

Una solución de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina (1,0 g, 5,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (9,2 ml) se enfrió a 0 ºC y se añadió hidruro sódico (60 %masa en aceite, 0,460 g, 11,5 mmol). Después de 5 min, se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,0 g, 12,9 mmol). La reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min y después se calentó a TA y se agitó durante 18 h más. La mezcla de reacción se cerró herméticamente con un tapón amarillo y se calentó a 60 ºC durante 1 h. Después de enfriar a TA, la reacción se diluyó con agua y acetato de isopropilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 50 % - heptano) para dar 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-*c*]piridina (0,925 g, 3,30 mmol, rendimiento del 65 %) : RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,47 (q, J = 8,8 Hz, 2H). TR de LRMS = 1,25 min, *m/z* = 281 $(M+H)^+$.



Etapa 2: N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(2,2,2 trifluoroetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-carboxamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (3,1 mg, 0,0134 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7,9 mg, 0,0134 mmol), 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-*c*]piridina (75 mg, 0,268 mmol), (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (77,2 mg, 0,402 mmol) a un vial con tapón de rosca (sin secar). Se puso un septo en el vial y se aseguró con cinta aislante. Después, se purgó nitrógeno a través del vial de reacción durante 15 min. Los sólidos se disolvieron en tolueno (0,53 ml) y se añadió trietilamina (0,110 ml, 0,803 mmol). El matraz de reacción se purgó con un globo para monóxido de carbono durante 5 minutos. El vial, con el globo de monóxido de carbono , se puso en un bloque calefactor a 80 ºC y se dejó en agitación durante 16 h. (NOTA: no quedó ningún

disolvente después de calentar durante 16 h). El residuo en bruto se disolvió en acetato de isopropilo y se filtró a través de Celite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 60 % en heptano) para proporcionar N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-carboxamida (102,6 mg, 0,242 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 5,75 – 5,60 (m, 2H), 4,93 (dt, *J* = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H). TR de LRMS = 5,04 min, *m/z* = 420,1 $(M+H)^+$.

Información de HPLC prep.:

Columna: fenomenex Gemini-NX C18 5um, 110A (50 x 30 mm)

Fase móvil: Hidróxido de amonio al 0,1 % en agua (A) / Acetonitrilo (B)

Programa de elusión

Gradiente: B del 20 al 60 %

Presión: 6,21 MPa

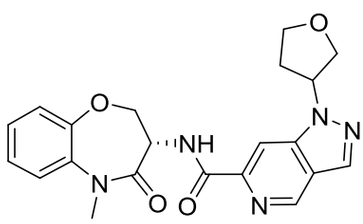
Caudal: 60 ml/min

Temperatura de columna: 25 ºC

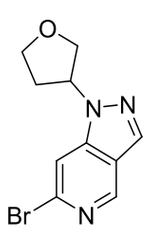
Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 128

MÉTODO C2

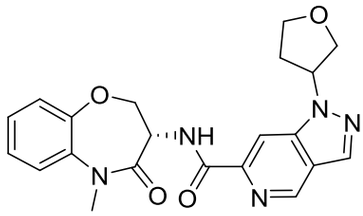


N-((*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1.4]oxazepin-3-il)-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-carboxamida



Etapa 1: 6-bromo-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina

Una suspensión de hidruro sódico (60 %masa en aceite, 0,480 g, 12,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (9,2 ml) se enfrió a 0 ºC y se añadió 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (1,0 g, 5,05 mmol). Después de 5 min, se añadió 3-bromotetrahidrofurano (1,80 g, 11,9 mmol). La reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min, se calentó a TA y se agitó durante 18 h más. Se añadió más cantidad de hidruro sódico (60 %masa en aceite, 0,230 g, 5,75 mmol) y se añadió 3-bromotetrahidrofurano (0,90 g, 5,96 mmol). La reacción se cerró herméticamente con un tapón amarillo y se calentó a 60 ºC durante 4 h. Después de enfriar a TA, la reacción se diluyó con agua acetato de isopropilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 50 % en heptano) para dar 6-bromo-1-tetrahidrofurano-3-il-pirazolo[4,3-*c*]piridina (0,579 g, 2,16 mmol, rendimiento del 43 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,63 – 5,37 (m, 1H), 4,21 – 3,98 (m, 2H), 3,98 – 3,72 (m, 2H), 2,65 – 2,36 (m, 1H), 2,36 – 2,19 (m, 1H). TR de LRMS = 1,03 min, *m/z* = 269 $(M+H)^+$.



Etapa 2:

N-((*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1.4]oxazepin-3-il)-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-carboxamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (2,6 mg, 0,0112 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (6,6 mg, 0,0112 mmol), 6-bromo-1-tetrahidrofurano-3-il-pirazolo[4,3-*c*]piridina (60 mg, 0,224 mmol), (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (64,5 mg, 0,336 mmol) a un vial con tapón de rosca (sin secar). Se puso un septo en el vial y se aseguró con cinta aislante. Después, se purgó nitrógeno a través del vial de reacción durante 15 min. Los sólidos se disolvieron en tolueno (0,45 ml) y después se añadió trietilamina (0,095 ml, 0,671 mmol). El matraz de reacción se purgó con un globo para monóxido de carbono durante 5 minutos. El vial, con el globo de monóxido de carbono, se puso en un bloque calefactor a 80 ºC y se dejó en agitación durante 17 h. (NOTA: no quedó ningún

disolvente después de calentar durante 17 h). El residuo en bruto se disolvió en acetato de isopropilo, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 75 % en heptano) para dar N-((*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1.4]oxazepin-3-il)-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-carboxamida (55 mg, rendimiento del 60 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,47 - 8,46 (m, 1H), 8,40 - 8,36 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 5,73 - 5,66 (m, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,34 – 2,19 (m, 1H). TR de LRMS = 4,49 min, *m/z* = 408,2 $(M+H)^{+}$.

Información de HPLC prep.:

Columna: fenomenex Gemini-NX C18 5um, 110A (50 x 30 mm)

Fase móvil: 0,1 % de hidróxido de amonio en agua (A) / Acetonitrilo(B)

Programa de elusión

Gradiente: B del 20 al 60 %

Presión: 6,21 MPa

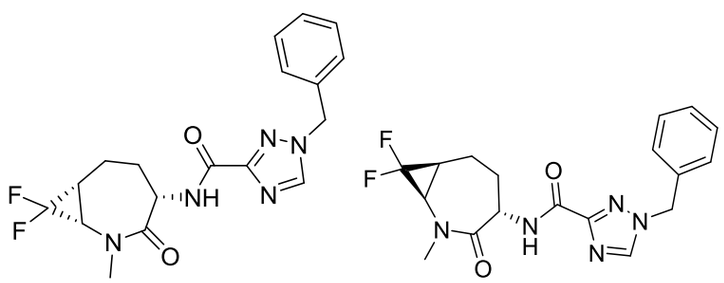
Caudal: 60 ml/min

Temperatura de columna: 25 ºC

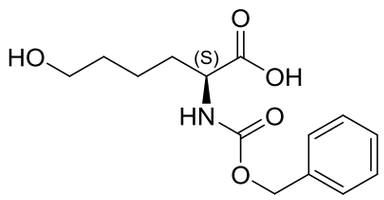
Longitud de onda: 230 nm

Ejemplos 129 y 130

MÉTODO C3

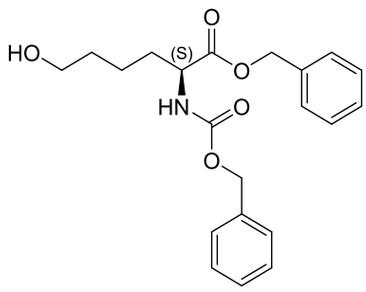


1-bencil-N-((1*S*,4*S*,7*R*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-((1*R*,4*S*,7*S*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



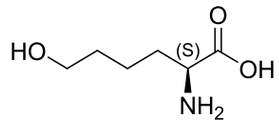
Etapa 1: ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxihexanoico

Se disolvió ((Benciloxi)carbonil)-L-lisina (150 g, 535 mmol) en agua (1,5 l), y la solución se calentó a 60 ºC y se ajustó a pH = 9,5 con NaOH 4 M, se añadió lentamente pentaciano(nitroso)hierrodiuro sódico (168 g, 642 mmol) con agitación vigorosa durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante y se mantuvo a pH = 9,5 con NaOH 4 N durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, el filtrado se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico a pH = 1, y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxihexanoico (260 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.



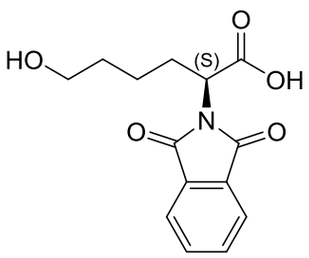
Etapa 2: (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxihexanoato de bencilo

Una mezcla de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxihexanoico (130 g, 462 mmol), carbonato de cesio (75 g, 231 mmol), bromometilbenceno (79. g, 462 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 l) y la mezcla se agitó a 10 ºC durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con agua (5 l), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 50:1 a 0:1 de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxihexanoato de bencilo (222 g, 65 %) en forma de un aceite de color blanco, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa: T_R de HPLC = 3,16 min



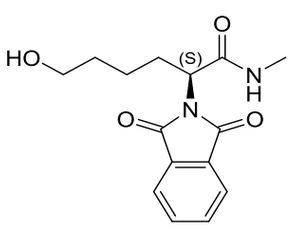
Etapa 3: ácido (S)-2-amino-6-hidroxihexanoico

A una solución de (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxihexanoato (222 g, 598 mmol) en metanol (1 l) se añadió Pd al 10 %/C (20 g) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,345 MPa) a 50 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad al vacío para dar ácido (S)-2-amino-6-hidroxihexanoico (85 g, 577 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa: TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =2/1, Fr = 0,45)



Etapa 4: ácido (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxihexanoico

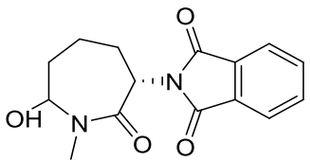
A una mezcla de ácido (S)-2-amino-6-hidroxihexanoico (50 g, 340 mmol), 1,3-dioxoisoindolin-2-carboxilato de etilo (74 g, 340 mmol) se añadió carbonato sódico (36 g, 340 mmol) en agua (500 ml) se agitó a 10 ºC durante 2. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 1 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se lavó con 2-metoxi-2-metilpropano (300 ml) y se secó para proporcionar ácido (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxihexanoico (47 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa: T_R de HPLC = 1,83 min



Etapa 5: (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxi-N-metilhexanamida

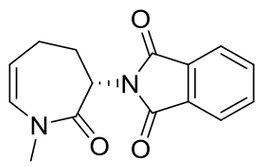
Una mezcla de ácido (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxihexanoico (32 g,

115 mmol), 3-(etiliminometileneamino)-*N*,*N*-dimetilpropan-1-amina (33 g, 173 mmol), benzotriazol-1-ol (16 g, 115 mmol) y metanamina (solución 2 M en tetrahidrofurano, 144 ml, 287,5 mmol) en tetrahidrofurano (320 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 10 ºC durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol 200:1, 50:1 en diclorometano) para proporcionar (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxi-N-metilhexanamida (16,5 g, rendimiento del 49 %), que se usó como tal en la siguiente etapa



Etapa 6: 2-((3S)-7-hidroxi-1-metil-2-oxoazepan-3-il)isoindolin-1,3-diona

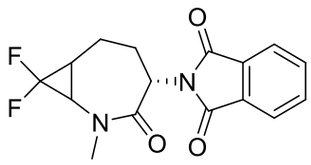
A una solución de (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxi-N-metilhexanamida (13,8 g, 48 mmol) en dimetilsulfóxido (84 ml) se añadieron trietilamina (24 g, 238 mmol, 33 ml) y complejo de trióxido de azufre y piridina (38 g, 238 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 10-20 ºC durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se trató con HCl 1 N, y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 2-((3S)-7-hidroxi-1-metil-2-oxoazepan-3-il)isoindolin-1,3-diona (21,2 g, en bruto) en forma de un aceite blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: TLC (diclorometano/Metanol = 10/1, Fr = 0,43)



Etapa 7: (S)-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepin-3-il)isoindolin-1,3-diona

Una solución de (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxi-N-metilhexanamida (21,2 g, 73 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (839 mg, 4,4 mmol) en tolueno (200 ml) se agitó a reflujo durante 1,5 h. Después de dejar enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con bicarbonato sódico

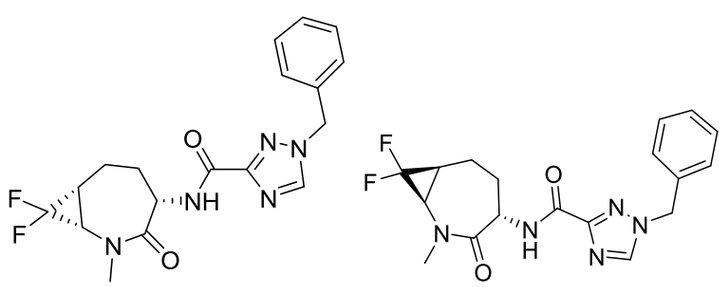
acuoso saturado (200 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se secó para proporcionar (S)-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepin-3-il)isoindolin-1,3-diona (4,6 g, 23 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, *J* = 5,52, 3,01 Hz, 2H), 7,71 - 7,77 (m, 2H), 5,96 (dd, *J* = 9,03, 1,51 Hz, 1H), 5,35 - 5,45 (m, 1H), 5,04 (dd, *J* = 10,79, 3,26 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,46 - 2,57 (m, 1H), 2,23 - 2,40 (m, 2H), 1,61 (s, 1H).



Etapa 1:

2-((4*S*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)isoindolin-1,3-diona

Una solución de clorodifluoroacetato sódico (1,42 g, 9,25 mmol) en diglima (5,9 ml) se añadió gota a gota a una solución a reflujo de 2-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-azepin-3-il]isoindolin-1,3-diona (0,250 g, 0,925 mmol) en diglima (10 ml) durante 25 minutos. Después de la adición, la reacción se dejó en agitación durante 10 minutos más a reflujo. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 70 % en heptano), proporcionando 2-[(4*S*)-8,8-difluoro-6-metil-5-oxo-6-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il]isoindolin-1,3-diona (0,270 g, 0,843 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de una mezcla inseparable ~6,8:1 de diastereómeros: RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ (isómero principal) 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 5,44 (dd, *J* = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 3,66-3,30 (m, 1H), 3,26 – 3,11 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H). TR de LRMS = 1,29 min, *m/z* = 321 $(M+H)^+$.



Etapa 2:

1-bencil-N-((1*S*,4*S*,7*R*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1

H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-((1*R*,4*S*,7*S*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se añadió hidrazina (0,087 ml, 2,72 mmol) a una solución de 2-[(4*S*)-8,8-difluoro-6-metil-5-oxo-6-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il]isoindolin-1,3-diona y (~6,8:1 rd, 0,290 g, 0,905 mmol) en etanol (9,1 ml). La reacción se calentó a 80 ºC durante 2 h. Después de enfriar a TA, la reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite usando etanol. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar (4*S*)-4-amino-8,8-difluoro-6-metil-6-azabiciclo[5.1.0]octan-5-ona (88,9 mg, 0,467 mmol, rendimiento del 51,6 %). El residuo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,138 g, 0,254 mmol) a una solución de (4*S*)-4-amino-8,8-difluoro-6-metil-6-azabiciclo[5.1.0]octan-5-ona (44 mg, 0,231 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (58 mg, 0,289 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,120 ml, 0,694 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,3 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h antes de concentrarse a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando 1-bencil-N-((1*S*,4*S*,7*R*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (56,7 mg, 0,151 mmol, rendimiento del 65 %) y 1-bencil-N-((1*R*,4*S*,7*S*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (5,7 mg, 6,6 %) asignadas arbitrariamente: 1-bencil-N-((1*S*,4*S*,7*R*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (asignada arbitrariamente): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,45 – 7,20 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 5,00 (dt, J = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 3,72 – 3,49 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,43 – 1,96 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 1,27 (m, 1H). TR de LRMS = 4,18 min, *m/z* = 376,1 $(M+H)^{+}$.

Información de HPLC prep.:

Columna: fenomenex Gemini-NX C18 5um, 110A (50 x 30 mm)

Fase móvil: 0,1 % hidróxido de amonio en agua (A) / Acetonitrilo(B)

Programa de elusión

Gradiente: B del 20 al 60 %

Presión: 5,52 psi

Caudal: 60 ml/min

Temperatura de columna: 25 ºC

Longitud de onda: 210 nm

y

1-bencil-N-((1*R*,4*S*,7*S*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (asignado arbitrariamente): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,30 – 1,10 (m, 1H). TR de LRMS = 3,90 min, *m/z* = 376,1 $(M+H)^+$.

Información de HPLC prep.:

Columna: fenomenex Gemini-NX C18 5um, 110A (50 x 30 mm)

Fase móvil: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua (A) / Acetonitrilo(B)

Programa de elusión

Gradiente: B del 20 al 60 %

Presión: 5,52 MPa

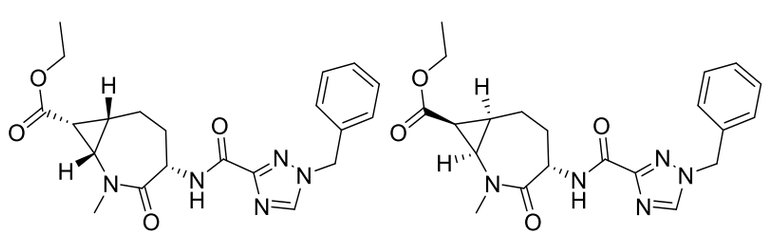
Caudal: 60 ml/min

Temperatura de columna: 25 ºC

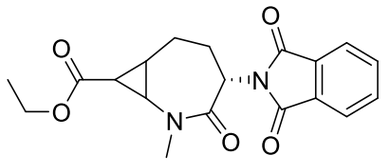
Longitud de onda: 210 nm

Ejemplo 131 y 132

MÉTODO C3 y C4



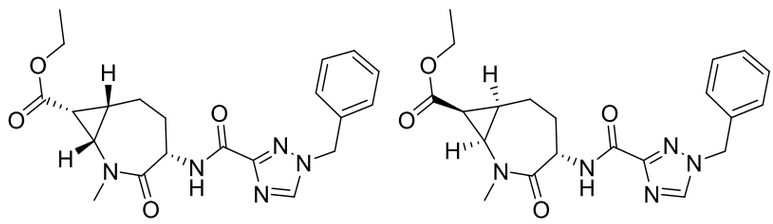
(1*S*,4*S*,7*S*,8*R*)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo y (1*R*,4*S*,7*R*,8*S*)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo



Etapa 1:

(4*S*)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo

Una solución de diazoacetato de etilo (15 %masa en tolueno, 1,3 ml, 1,5 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió gota a gota a una solución de la 2-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-azepin-3-il]isoindolin-1,3-diona (0,20 g, 0,74 mmol) y acetato de rodio (II) (6,9 mg, 0,030 mmol) en diclorometano (5,2 ml), durante un periodo de 4 h. Después, la reacción se dejó en agitación durante 12 h más. Después, la reacción se filtró a través de Celite usando acetato de isopropilo. El filtrado se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 70 % en heptano) para dar (4*S*)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metil-5-oxo-6-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo (0,145 g, 0,407 mmol, rendimiento del 55 %). TR de LRMS = 1,28 min, *m/z* = 357 $(M+H)^+$.



Etapa 2:

(1*S*,4*S*,7*S*,8*R*)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato etilo y (1*R*,4*S*,7*R*,8*S*)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato etilo

Se añadió hidrazina (0,040 ml, 1,18 mmol) a una solución de (4*S*)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metil-5-oxo-6-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo (0,140 g, 0,393 mmol) en etanol (3,9 ml). La reacción se calentó a 80 ºC durante 2 h. Después de enfriar a TA, la reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite usando etanol. El filtrado se concentró a sequedad al vacío y el residuo se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

(0,235 g, 0,432 mmol) a una solución del residuo en bruto, ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (99,8 mg, 0,491 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,18 mmol), en N,N-dimetilformamida (3,9 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h antes de concentrarse a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (1*S*,4*S*,7*S*,8*R*)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo [5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo (23,5 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 14,5 %) y (1*R*,4*S*,7*R*,8*S*)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo [5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo (15,6 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 9,7 %) asignados arbitrariamente.

(1*S*,4*S*,7*S*,8*R*)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo [5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,19 (m, 4H), 5,49 (s, 2H), 5,07 (dt, J = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,41 – 3,20 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 – 2,12 (m, 2H), 2,01 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15 – 0,95 (m, 1H). TR de LRMS = 4,19 min, *m/z* = 412,2 $(M+H)^+$.

Información de HPLC prep.:

Columna: Es Industries Piridil Amida (150 x 30 mm)

Fase móvil: Dióxido de carbono (A) / Metanol p/ Hidróxido de amonioal 0,1 % (B)

Programa de elusión

Gradiente: B del 5 al 60 %

Presión: 17,24 MPa

Caudal: 100 ml/min

Temperatura de columna: 40 ºC

Longitud de onda: 254 nm

(1*R*,4*S*,7*R*,8*S*)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo [5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 4,98 (dt, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). TR de LRMS = 4,22 min, *m/z* = 412,2 $(M+H)^+$.

Información de HPLC prep.:

Columna: Es Industries Piridila Amida (150 x 30 mm)

Fase móvil: Dióxido de carbono (A) / Metanol p/ Hidróxido de amonio al 0,1 % (B)

Programa de elusión

Gradiente: B del 5 al 60 %

Presión: 17,24 MPa

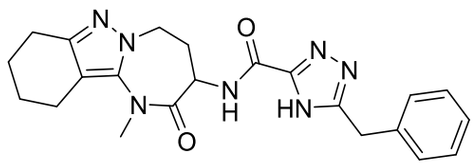
Caudal: 100 ml/min

Temperatura de columna: 40 ºC

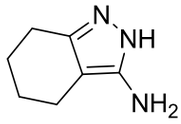
Longitud de onda: 254 nm

Ejemplo 133

MÉTODO X1



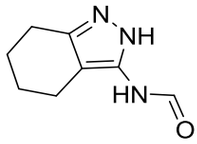
5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-amina

A una solución de 2-oxociclohexanecarbonitrilo (1,71 g, 13,2 mmol) en tolueno (23 ml) se añadió hidrazina (0,485 ml, 14,5 mmol) y la reacción se agitó a 85 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: TR de CLEM = 0,80 min; *m/z* = 138 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

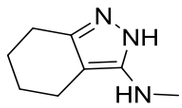


Etapa 2: N-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)formamida

Se mezclaron juntos 3-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (1,10 g, 7,7 mmol) y ácido fórmico (4,7 ml, 120 mmol) y la reacción se agitó a 110 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol al 0-15 % en diclorometano),

proporcionando N-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)formamida (1,143 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,92 (s, 1H), 9,85 (dd, *J* = 7,9, 3,4 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 11,0 Hz, 0,55H), 8,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 0,35H), 2,54 – 2,50 (m, 2H), 2,32 (td, *J* = 6,0, 1,9 Hz, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), se encontraron tautómeros en la RMN; TR de CLEM = 1,43 min; *m/z* = 166 $(M+H)^+$.

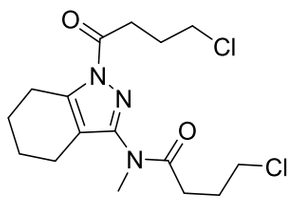
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 3: N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-amina

A una solución de N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)formamida (2,08 g, 12,6 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (2 mol/l) en tetrahidrofurano (20,0 ml, 40,0 mmol) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 25 ºC durante 6 h. Se añadió decahidrato de sulfato sódico y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y se usó acetato de etilo para enjuagar el sólido. El líquido combinado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-amina (2,03 g, rendimiento del 106 %) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,83 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 2,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 2,45 – 2,37 (m, 2H), 2,23 – 2,15 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 4H); TR de CLEM = 1,30 min; *m/z* = 152 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

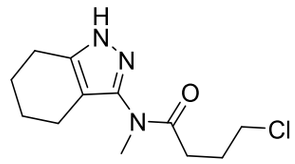


Etapa 4: 4-cloro-N-(1-(4-clorobutanoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-N-metilbutanamida

A una solución de N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-amina (2,03 g, 13,4 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (163,7 mg, 1,340 mmol) en diclorometano (53 ml) y N,N-diisopropiletilamina (5,84 ml) se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (3,462 ml, 30,82 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min, después a 25 ºC durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-40 % en heptano), proporcionando

4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-il]- N-metil-butanamida (3,44 g, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite: TR de CLEM = 3,11 min; *m/z* = 360 $(M+H)^+$.

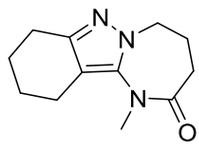
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 5: 4-cloro-N-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)butanamida

A una solución de 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-il]-N-metil-butanamida (3,44 g, 9,55 mmol) en etanol (17 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (9,5 ml, 9,55 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se usó sin purificación adicional: TR de CLEM = 2,10 min; *m/z* = 256 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

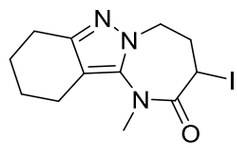


Etapa 6: 1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-ona

A una solución de 4-cloro-N-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)butanamida (2,81 g, 11,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (49 ml) se añadió carbonato de cesio (5,37 g, 16,5 mmol) y la reacción se agitó a 65 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-100 % en heptano), proporcionando 1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2-ona (2,03 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,18 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (dd, *J* = 6,4, 5,6 Hz, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 2H), 2,42 – 2,25 (m, 4H), 1,90 – 1,74 (m, 4H); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,13 – 4,04 (m, 2H), 2,73 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 2H), 2,43 (t,

J = 5,9 Hz, 2H), 2,23 – 2,07 (m, 4H), 1,79 – 1,61 (m, 4H); TR de CLEM = 1,78 min; *m/z* = 220 $(M+H)^+$.

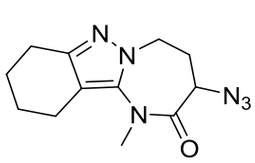
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 7: 3-yodo-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-ona

A una solución de 1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2-ona (1,00 g, 3,42 mmol) en diclorometano (29 ml) se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (3,09 ml, 20,5 mmol) a -10 ºC (baño 1/1 de sal/hielo), seguido de yodotrimetilsilano recién preparado (2,93 ml, 20,5 mmol) y la reacción se agitó en un baño de sal/hielo (a -10 ~ -15 ºC) durante 1,5 h. Se añadió yodo (2,60 g, 10,3 mmol) y la reacción se agitó en un baño de sal/hielo (a -10 ~ -15 ºC) durante 2 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y sulfito sódico, y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-70 % en diclorometano), proporcionando 3-yodo-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2-ona (0,87 g, rendimiento del 74 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,56 (dd, *J* = 9,3, 7,7 Hz, 1H), 4,23 – 4,13 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,53 – 2,43 (m, 2H), 1,93 – 1,69 (m, 4H); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,56 (dd, *J* = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 4,14 – 4,07 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 2H), 1,82 – 1,63 (m, 4H); TR de CLEM = 1,25 min; *m/z* = 346 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

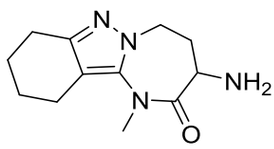


Etapa 8:

3-azido-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-ona

A una solución de 3-yodo-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino-[1,2-b]indazol-2-ona (880 mg, 2,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se añadió azida sódica (222 mg, 3,3142 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 4 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y agua, y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional: TR de CLEM = 2,10 min; *m/z* = 261 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

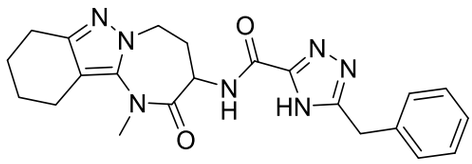


Etapa 9:

3-amino-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2(3H)-ona

A una solución de 3-azido-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2-ona (330 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (5,3 ml) y agua (1,2 ml) se añadió trifenilfosfina, enlazada a polímero (7,61 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla en bruto se filtró a través de celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 1,39 min; *m/z* = 235 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 10:

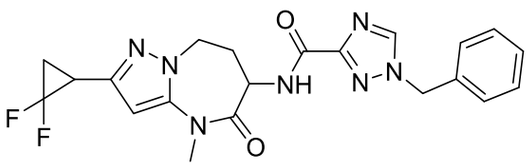
5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (32 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,1 ml) y acetonitrilo (0,25 ml) se añadió hexafluorofosfato de

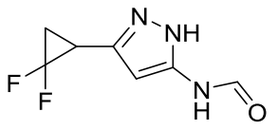
3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (62 mg, 0,16 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió 3-amino-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2-ona (25 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (11 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,16 (m, 5H), 4,35 – 4,08 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 2H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 1,87 – 1,59 (m, 4H); TR de CLEM = 4,15 min; *m/z* = 420,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 134

MÉTODO X2



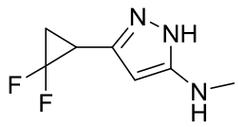
1-bencil-N-(2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: N-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]formamida

A una solución de 5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-amina (1,01 g, 6,35 mmol) en tolueno (9,40 ml) se añadió ácido fórmico (3,8 ml) y la reacción se agitó a 110 ºC durante 3 h. La mezcla en bruto se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-100 % en diclorometano), proporcionando N-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]formamida (420 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color pardo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,42 (s, 1H), 10,47 (s, 0,70H), 10,10 (s, 0,30H), 8,62 (d, *J* = 11,0 Hz, 0,30H), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 0,80H), 6,39 (s, 0,70H), 5,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 0,30H), 3,04 – 2,85 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H); se encontraron tautómeros en la RMN; TR de CLEM = 1,18 min; *m/z* = 188 $(M+H)^+$.

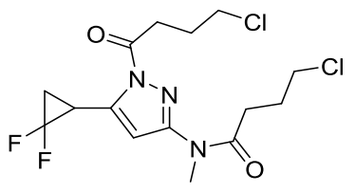
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 2: 5-(2,2-difluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina

A una solución de N-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]formamida (787 mg, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (37 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (2 mol/l) en tetrahidrofurano (6,38 ml, 12,6 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 25 ºC durante 6 h. Se añadió sulfato sódico decahidrato y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y se usó acetato de etilo para enjuagar el sólido. El líquido combinado se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 5-(2,2-difluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina (950 mg) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,45 (s, 1H), 5,23 (s a, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 2,61 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H); TR de CLEM = 1,06 min; *m/z* = 174 $(M+H)^{+}$.

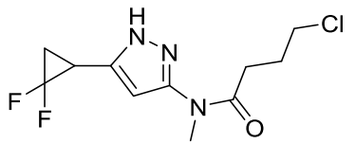
CLEM (acetonitrilo del 5 al9 5 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 3:
4-cloro-N-(1-(4-clorobutanoil)-5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)-N-metilbutanamida

A una solución de 5-(2,2-difluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina (810 mg, 4,7 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (57 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (19 ml) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 12 mmol) se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (1,2 ml, 10 mmol) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 0~25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en heptano), proporcionando
4-cloro-N-(1-(4-clorobutanoil)-5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)-N-metilbutanamida (332 mg, rendimiento del 56 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,86 (s, 1H), 3,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 2H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 3,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,18 – 1,87 (m, 6H), CH_3 no se veía en la RMN, solapamiento probable con pico de HDO a 3,30 ppm; TR de CLEM = 3,07 min; *m/z* = 382 $(M+H)^{+}$.

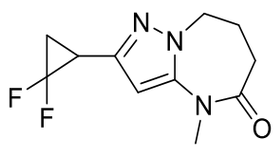
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 4: 4-cloro-N-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)-N-metilbutanamida

A una solución de 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-5-(2,2-difluorociclopropilo)pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (332 mg, 0,87 mmol) en etanol (1,4 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (0,87 ml), y la reacción se agitó a 25 ºC durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se usó sin purificación adicional: TR de CLEM = 2,03 min; *m/z* = 278 $(M+H)^+$.

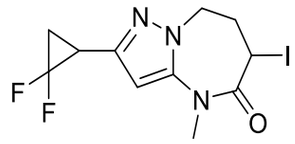
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 5: 2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 4-cloro-N-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (240 mg, 0,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,9 ml) se añadió carbonato de cesio (422 mg, 1,30 mmol) y la reacción se agitó a 65 ºC durante 18 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y una solución de ácido cítrico (10 % ac.), y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-75 % en diclorometano), proporcionando 2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (118 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,18 – 6,13 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,86 (td, *J* = 12,1, 8,0 Hz, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 4H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 1H); TR de CLEM = 1,70 min; *m/z* = 242 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

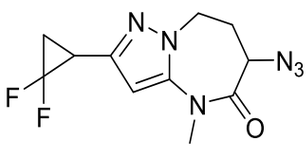


Etapa 6:

2-(2,2-difluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (118 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (4,0 ml) enfriada a -10 ºC en un baño de sal/hielo se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (0,44 ml, 2,9 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (0,42 ml, 2,9 mmol) y la reacción se agitó a -10 ºC durante 1,5 h. Se añadió yodo (372 mg, 1,47 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y una solución de sulfito sódico y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-70 % en heptano), proporcionando 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (53 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,95 (dd, *J* = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 4,62 (ddd, *J* = 9,2, 7,4, 4,7 Hz, 1H), 4,31 – 4,14 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,84 – 2,67 (m, 2H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H); TR de CLEM = 2,15 min; *m/z* = 368 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

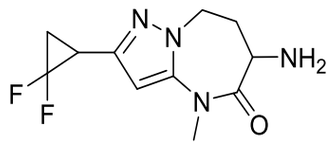


Etapa 7:

6-azido-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (53 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,20 ml) se añadió azida sódica (11,6 mg, 0,17 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla en bruto se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 2,06 min; *m/z* = 283 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

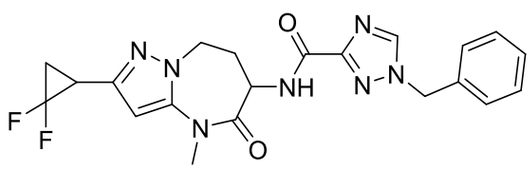


Etapa 8:

6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 6-azido-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (41 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (0,15 ml) se añadió trifenilfosfina enlazada a polímero (0,87 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla en bruto se filtró a través de celite y se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 1,19 min; *m/z* = 257 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



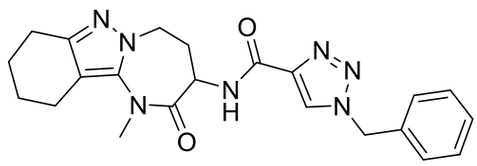
Etapa 9:

1-bencil-N-[2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (62 mg, 0,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (112 mg, 0,29 mmol) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió 6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (37 mg, 0,14 mmol, 37 mg). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. El material en bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando 1-bencil-N-[2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (36,5 mg, 57 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 5H), 6,34 – 6,23 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,25 (m, 2H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,99 – 2,78 (m, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 2H); TR de CLEM = 4,36 min; *m/z* = 442,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 135

MÉTODO X3

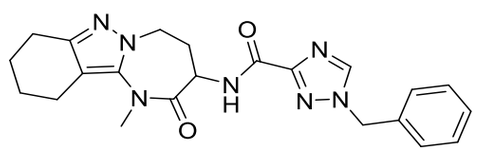


Etapa 1:

1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una solución de ácido 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (75 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (136 mg, 0,35 mmol) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió 3-amino-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2-ona (41 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. El material en bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (42 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,25 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,41 – 4,03 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,59 – 2,51 (m, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 1,86 – 1,57 (m, 4H); TR de CLEM = 4,55 min; *m/z* = 420,2 $(M+H)^{+}$.

Ejemplo 136



Etapa 1:

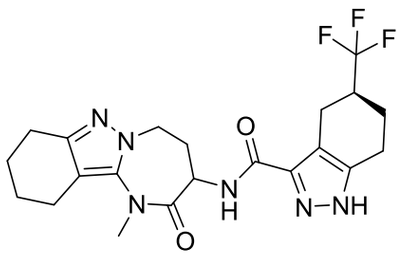
1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (75 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (136 mg, 0,35 mmol) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió 3-amino-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2-ona

(41 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. El material en bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,24 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,37 – 4,06 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,66 – 2,52 (m, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,32 – 2,17 (m, 1H), 1,87 – 1,59 (m, 4H); TR de CLEM = 4,35 min; *m/z* = 420,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 137

MÉTODO X3



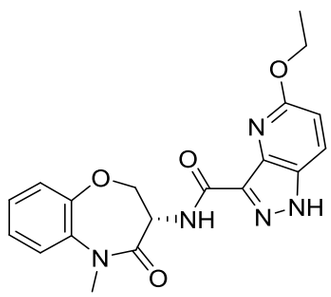
Etapa 1:

(5*S*)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución de ácido (*S*)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (61 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (136 mg, 0,35 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió 3-amino-1-metil-4,5,8,9,10,11-hexahidro-3H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-2-ona (41 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. El material en bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando (5*S*)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]-diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (28,3 mg, rendimiento del 34 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,37 – 4,03 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,72 – 2,52 (m, 5H), 2,50 – 2,40 (m, 3H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 1,88 – 1,55 (m, 5H); TR de CLEM = 4,84 min; *m/z* = 451,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 138

MÉTODO X4

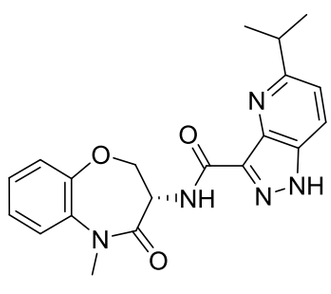


Etapa 1: 5-etoxi-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida

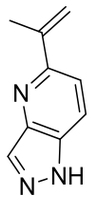
A una solución de ácido 5-etoxi-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxílico (40 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (76 mg, 0,19 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (25 mg, 0,13 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC, proporcionando 5-etoxi-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida (11,5 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,90 (s a, 1H), 9,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,10 – 4,95 (m, 1H), 4,72 – 4,57 (m, 3H), 4,31 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); TR de CLEM = 4,80 min; *m/z* = 382,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 139

MÉTODO X5



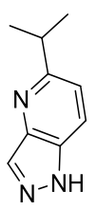
5-isopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 5-isopropenil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

Se mezclaron bis(triciclohexilfosfina)paladio(0) (129 mg, 0,19 mmol), 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (301 mg, 1,9 mmol) y pinacol éster del ácido isopropenilborónico (471 mg, 2,66 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) y carbonato sódico (2 mol/l) en agua (2,9 ml, 5,7 mmol), y la reacción se sometió a microondas a 110 ºC durante 2 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y una solución de ácido cítrico (5 % en agua) a pH 9 y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano), proporcionando 5-isopropenil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (274 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,27 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,9, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,91 – 5,83 (m, 1H), 5,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,22 (dd, *J* = 1,5, 0,8 Hz, 3H); TR de CLEM = 1,44 min; *m/z* = 160 $(M+H)^{+}$.

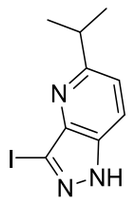
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 2: 5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

A una solución de 5-isopropenil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (201 mg, 0,82 mmol) en acetato de etilo (4,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió paladio sobre carbono activado (10 % p) (86 mg), y la reacción se agitó con un globo de H2 a 65 ºC durante 4 h. La mezcla en bruto se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se concentró a sequedad al vacío, y el residuo en bruto (244 mg) se usó sin purificación adicional : RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,15 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,15 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); TR de CLEM = 1,18 min; *m/z* = 162 $(M+H)^{+}$.

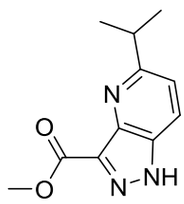
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 3: 3-yodo-5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

A una solución de 5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (219 mg, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,85 ml) se añadió hidróxido potásico (162 mg, 2,9 mmol), seguido de yodo (441 mg, 1,74 mmol) y la reacción se agitó a 50 ºC durante 1 h y después a 25 ºC durante 1 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de sulfito sódico hasta que el color de la fase orgánica dejó de cambiar. Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-40 % en heptano), proporcionando 3-yodo-5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (192 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,60 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,18 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); TR de CLEM = 1,22 min; *m/z* = 288 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

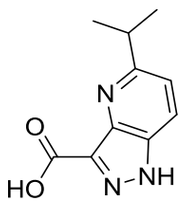


Etapa 4: 5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo

Se mezclaron 3-yodo-5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (110 mg, 0,38 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (44 mg, 0,076 mmol) y acetato de paladio (II) (8,6 mg, 0,038 mmol) en trietilamina (0,80 ml, 5,75 mmol), metanol (1,6 ml) y N,N-dimetilformamida (1,2 ml) y la solución de color amarillo se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a temperatura ambiente durante 10 min y después a 60 ºC durante 2 días. La mezcla en bruto se concentró a sequedad al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-30 % en diclorometano), proporcionando 5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (96 mg, rendimiento del

114 %) en forma de un polvo blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,95 (s a, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); TR de CLEM = 1,13 min; *m/z* = 220 $(M+H)^+$.

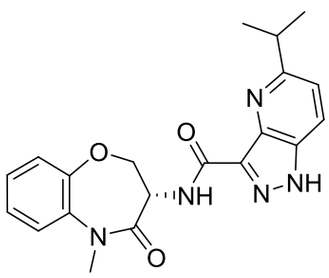
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 5: ácido 5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxílico

A una solución de 5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (83 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml), agua (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió hidróxido sódico (150 mg, 3,8 mmol) y la reacción se agitó a 40 ºC durante 4 h. Se añadió una solución de ácido clorhídrico (1,0 M) y el pH final fue 3. La solución se concentró a sequedad al vacío y el residuo en bruto se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 1,37 min; *m/z* = 206 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



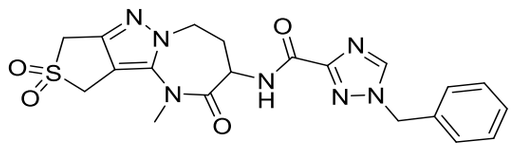
Etapa 6:
5-isopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 5-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxílico (40 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (91 mg, 0,23412 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (25 mg, 0,13 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. El material en bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando
5-isopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida (43,2 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,88 (s a, 1H), 9,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,09

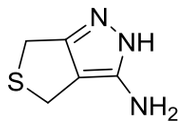
(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 5,04 (dt, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); TR de CLEM = 4,92 min; *m/z* = 380,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 140

MÉTODO X6



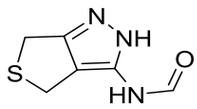
1-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina

A una solución de 4-ciano-3-tetrahidrotiofenona (1,01 g, 7,78 mmol) en tolueno (11,5 ml) se añadió hidrazina (0,33 ml, 9,7 mmol) y la reacción se agitó a 90 ºC durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se usó sin purificación adicional: TR de CLEM = 1,29 min; *m/z* = 170 $(M+H)^+$.

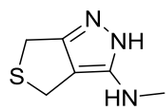
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 2: N-(4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)formamida

Se mezclaron juntos 4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina (442 mg, 2,98 mmol) y ácido fórmico (1,3 ml) y la reacción se agitó a 110 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (30 ml), y se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (ac, 50 % p/P) a 0 ºC para cambiar el pH de la fase acuosa a 7. Las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto (sólido de color amarillo 2,68 g) se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 1,39 min; *m/z* = 170 $(M+H)^+$.

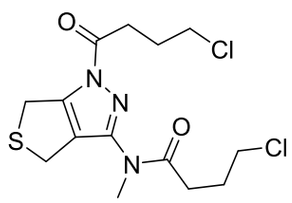
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 3: N-metil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina

A una solución de N-(4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)formamida (2,68 g, 15,8 mmol) en tetrahidrofurano (201 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (2 mol/l) en tetrahidrofurano (23,8 ml, 47,5 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 25 ºC durante 2,5 h, dando como resultado una solución de color pardo. Se añadió dechahidrato de sulfato sódico y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y se usó acetato de etilo para enjuagar el sólido de celite. El líquido combinado se concentró a sequedad al vacío y el residuo en bruto (3,43 g) se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 1,58 min; *m/z* = 156 $(M+H)^+$.

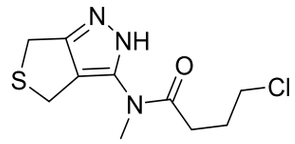
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 4:
4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-4,6-dihidrotieno[3,4-c]pirazol-3-il]-N-metil-butanamida

A una solución de N-metil-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina (3,43 g, 22,1 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (270 mg, 2,21 mmol) en diclorometano (88 ml) y N,N-diisopropiletilamina (7,71 ml, 44,2 mmol) se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (4,47 ml, 39,8 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min y después a 25 ºC durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (350 ml) y se lavó con agua (final pH~7). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-30 % en heptano), proporcionando 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-4,6-dihidrotieno[3,4-c]pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (3,785 g, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 3,46 min; *m/z* = 364 $(M+H)^+$.

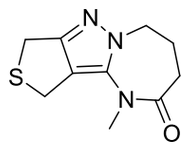
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 5: 4-cloro-N-(4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)-N-metil-butanamida

A una solución de 4-cloro-N-[1-(4-clorobutanoil)-4,6-dihidrotieno[3,4-c]pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (3,78 g, 10,4 mmol) en etanol (16 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (10 ml, 10 mmol) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y agua, y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El material en bruto (3,40 g de sólido de color blanco) se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 1,87 min; *m/z* = 260 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

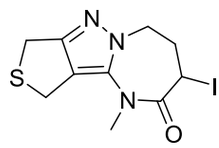


Etapa 6:
1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 4-cloro-N-(4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)-N-metil-butanamida (2,70 g, 10,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (47 ml) se añadió carbonato de cesio (4,41 g, 13,5 mmol) y la reacción se agitó a 60 ºC durante 1,5 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico a pH 8 y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol 0-10 % en diclorometano), proporcionando 1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (1,91 g, rendimiento del 62 %) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo, que se cristalizó después de rascado o adición de cristal de siembra: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,14 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,33 – 2,15 (m, 4H); RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) d 4,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,03 – 3,95 (m,

2H), 3,89 – 3,82 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,50 – 2,30 (m, 4H); TR de CLEM = 1,66 min; *m/z* = 224 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

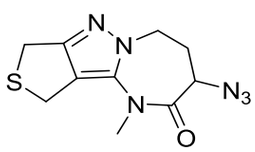


Etapa 7:

3-yodo-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (1001 mg, 3,3621 mmol, 75 %p de pureza) en diclorometano (28 ml) se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (4,05 ml, 27 mmol) a -20 ºC (baño de hielo seco y acetona), seguido de yodotrimetilsilano (3,84 ml, 27 mmol) y la reacción se agitó en un baño de hielo seco-acetona (-20 ~ -15 ºC) durante 3 h. Se añadió yodo (3,41 g, 13,5 mmol) y la reacción se agitó en un baño de hielo seco-acetona (a -15 ~ -10 ºC) durante 2 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y una solución de tiosulfato sódico (10 % ac, 10 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en heptano), proporcionando
3-yodo-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]
diazepin-2(3H)-ona (0,80 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,65 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 8,3, 5,9, 1,5 Hz, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,85 – 2,71 (m, 1H); TR de CLEM = 1,97 min; *m/z* = 350 $(M+H)^+$.

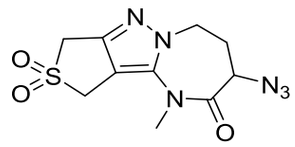
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 8: 3-azido-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 3-yodo-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (310 mg, 0,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,50 ml) se añadió azida sódica (89 mg, 1,33 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se diluyó con acetato de etilo y agua (pH~8). Las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite, y se concentraron a sequedad al vacío. El material en bruto (436 mg) se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 1,07 min; *m/z* = 265 $(M+H)^+$.

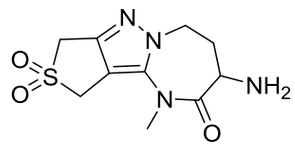
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 9: 9,9-dióxido de 3-azido-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 3-azido-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (355 mg, 1,34 mmol) en ácido acético (0,081 ml, 1,41 mmol) y diclorometano (11 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (722 mg, 3,22 mmol) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. Se añadió una segundo porción de ácido 3-cloroperoxibenzoico (96 mg, 0,43 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 30 min. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-60 % en heptano), proporcionando 3-azido-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona 9,9-dióxido (360 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,55 – 4,39 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 5H), 3,91 (dd, *J* = 10,6, 7,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,30 (dddd, *J* = 13,5, 10,7, 6,6, 1,8 Hz, 1H); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,53 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,48 – 4,25 (m, 5H), 4,13 (dd, *J* = 11,3, 7,9 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,84 – 2,64 (m, 1H), 2,17 (dddd, *J* = 13,2, 11,4, 6,1, 1,7 Hz, 1H); TR de CLEM = 1,52 min; *m/z* = 297 $(M+H)^+$.

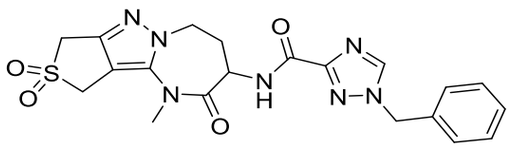
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 10: 9,9-dióxido de 3-amino-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una suspensión de 3-azido-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-2(3H)-ona 9,9-dióxido (291 mg, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (6,9 ml) y agua (0,93 ml) se añadió trifenilfosfina enlazada a polímero (5,1 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido de celite se enjuagó dos veces con una solución de metanol en diclorometano (10 % v/v). Las soluciones se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío y el material en bruto (284 mg) se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 0,52 min; *m/z* = 271 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min).

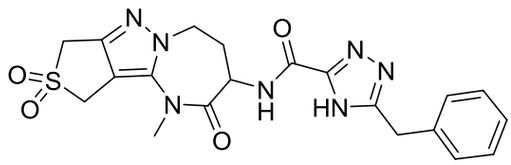


Etapa 11: 1-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno [3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una suspensión de ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (68 mg, 0,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,055 ml, 0,32 mmol) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (123 mg, 0,32 mmol) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min, dando como resultado una solución de color amarillo. Se añadió 9,9-dióxido de 3-amino-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-2(3H)-ona (57 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando 1-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazol o[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (61 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,23 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 4,56 – 4,33 (m, 6H),

4,34 – 4,19 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H); TR de CLEM = 3,47 min; *m/z* = 456,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 141



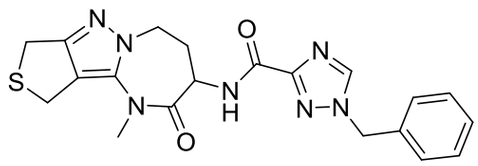
5-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Etapa 1: 5-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

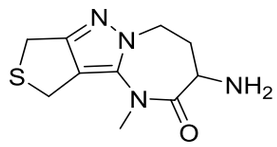
A una suspensión de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (65 mg, 0,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,32 mmol) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (123 mg, 0,32 mmol) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min, dando como resultado una solución de color amarillo. Se añadió 9,9-dióxido de 3-amino-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)- ona (57 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando 5-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (8 mg, rendimiento del 8,3 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (sa, 1H), 7,40 – 7,17 (m, 5H), 4,56 – 4,33 (m, 6H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H); TR de CLEM = 3,42 min; *m/z* = 456,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 142

MÉTODO X7



1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

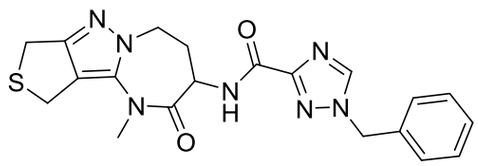


Etapa 1:

3-amino-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 3-azido-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (235 mg, 0,89 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y agua (1,0 ml) se añadió trifenilfosfina enlazada a polímero, (5,4 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido de celite se enjuagó dos veces con una solución de metanol en diclorometano (10 % v/v, 3 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío y el material en bruto (285 mg) se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 1,3 min; *m/z* = 239 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 2:

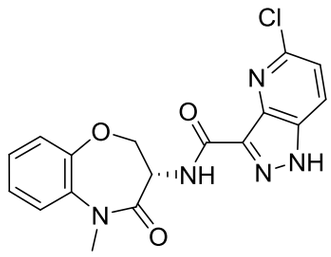
1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una suspensión de ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (71 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,29 mmol) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (129 mg, 0,33 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min, dando como resultado una solución de color amarillo. Se añadió 3-amino-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)- ona (53 mg, 0,22 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. El material en

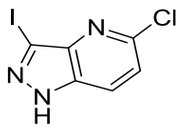
bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (75 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, NH), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,40 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,31 – 4,12 (m, 2H), 3,99 – 3,78 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,73 – 2,56 (m, 1H), 2,37 – 2,21 (m, 1H); TR de CLEM = 3,99 min; *m/z* = 424,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 143

MÉTODO X8



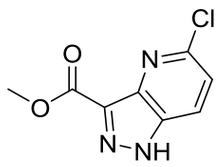
5-cloro-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 5-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

A una solución de 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (501 mg, 3,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (16 ml) se añadió hidróxido potásico (532 mg, 9,49 mmol), seguido de yodo (1,45 g, 5,70 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min, después a 25 ºC durante 30 min, y finalmente a 50 ºC durante 1 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de sulfito sódico hasta que el color de la fase orgánica dejó de cambiar. Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío, proporcionando 5-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (770 mg, rendimiento del 87 %) usada sin purificación adicional : RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,89 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); TR de CLEM = 1,92 min; *m/z* = 280 $(M+H)^+$.

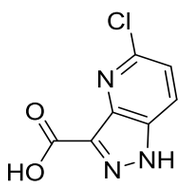
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 2: metilo 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxilato

Se mezclaron 5-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (250 mg, 0,85 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (49 mg, 0,085 mmol) y acetato de paladio (II) (9,5 mg, 0,042 mmol) en trietilamina (2,6 ml), metanol (2,6 ml) y N,N-dimetilformamida (2,5 ml), y la solución de color amarillo se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a temperatura ambiente durante 10 min y después a 70 ºC durante 2 días. La mezcla en bruto se concentró a sequedad al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano), proporcionando metilo 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxilato (0,12 g, rendimiento del 67 %) en forma de un polvo blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,36 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H); TR de CLEM = 1,48 min; *m/z* = 212 $(M+H)^{+}$.

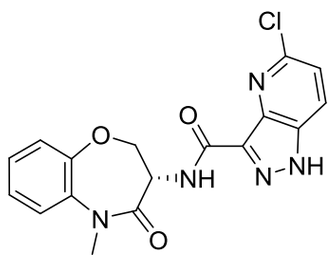
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 3: ácido 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxílico

A una solución de 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (30,0 mg, 0,142 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,25 ml) se añadió hidróxido sódico (1 mol/l) en agua (0,25 ml) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 8 h. Se añadió una solución de ácido clorhídrico (1,0 M, 0,60 ml), dando como resultado una solución transparente con pH ~6. La solución se concentró a sequedad al vacío y el material en bruto se usó sin purificación adicional : TR de CLEM = 0,91 min; *m/z* = 198 $(M+H)^{+}$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

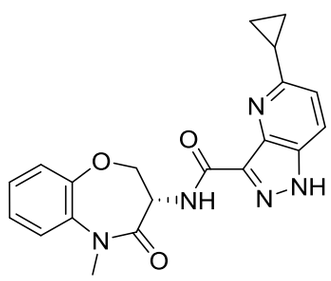


Etapa 4: 5-cloro-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida

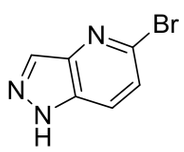
A una solución de ácido 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxílico (35 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (70 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,042 ml) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min. Se añadió (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (23 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. El material en bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando 5-cloro-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida (12 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,22 (s a, 1H), 8,75 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 4,97 (dt, *J* = 11,4, 7,4 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 9,9, 7,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H); TR de CLEM = 4,37 min; *m/z* = 372,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144

MÉTODO X9



5-ciclopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida

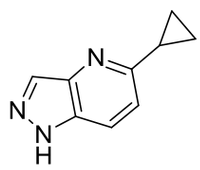


Etapa 1: 5-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

A una suspensión de 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (81 mg, 0,51 mmol) en propionitrilo (0,51 ml) se añadió bromotrimetilsilano (0,135 ml, 1,0 mmol) y la reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h. Se añadió una segunda porción de bromotrimetilsilano (0,14 ml, 1,0 mmol) y la suspensión se agitó a 110 ºC durante 6 h. La mezcla en bruto

se inactivó con hielo-agua. Se añadió carbonato sódico para cambiar el pH a 9. La fase acuosa se extrajo dos veces con una solución de metanol en acetato de etilo (10 % v/v). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El material en bruto (189 mg de un s) se usó sin purificación adicional : RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,59 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); TR de CLEM = 1,63 min; *m/z* = 198 $(M+H)^+$.

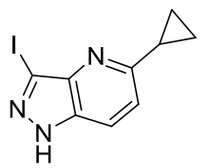
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)



Etapa 2: 5-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

A una solución de 5-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (77 mg, 0,37 mmol), acetato de paladio (II) (8,3 mg, 0,037 mmol) y S-Phos (31 mg, 0,074 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió bromuro de ciclopropilcinc (0,5 mol/l) en tetrahidrofurano (4 ml, 2,2 mmol) y la reacción se agitó a 110 ºC durante 18 h. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y una solución de ácido cítrico (10 % ac.) a pH 9 y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano) para proporcionar 5-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (33 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,12 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 0,99 – 0,92 (m, 4H); TR de CLEM = 1,06 min; *m/z* = 160 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

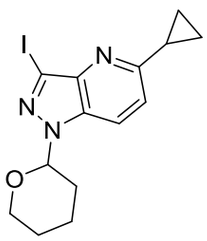


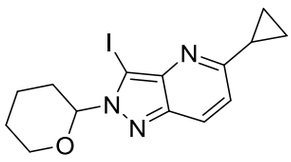
Etapa 3: 5-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

A una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (290 mg, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (9,26 ml) se añadió hidróxido potásico (307 mg, 5,52 mmol), seguido de yodo (832 mg, 3,3 mmol) a 25 ºC y la reacción se agitó a 50 ºC durante 1 h.

La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de sulfuro de sodio hasta que el color de la fase orgánica dejó de cambiar. Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de celite y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-30 % en diclorometano), proporcionando 5-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (122 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,56 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 1,05 – 0,93 (m, 4H); R_T = 1,22 min; *m/z* = 286 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)





Etapa 4: 5-ciclopropil-3-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[4,3-b]piridina y 5-ciclopropil-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

A una suspensión de 5-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (67 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió hidrato de 4-metilbencenosulfonamida (4,45 mg, 0,023 mmol), seguido de 3,4-dihidro-2H-piran (59 mg, 0,70 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h, dando como resultado una solución incolora. Se añadió más 3,4-dihidro-2H-piran (59 mg, 0,705 mmol) y la solución de reacción se mantuvo a 40 ºC durante 3,5 h. La solución se concentró a sequedad al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, diclorometano al 0-30 % en heptano), proporcionando 5-ciclopropil-3-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[4,3-b]piridina (31 mg, rendimiento del 36 %) y 5-ciclopropil-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (15 mg, rendimiento del 18 %):

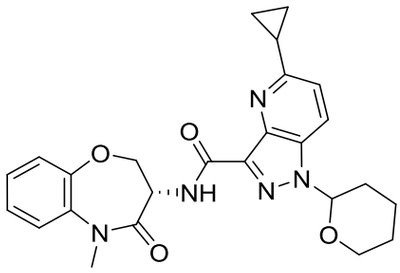
Datos analíticos para un isómero: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,88 – 5,78 (m, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,13 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,39 (m, 3H), 1,06 – 0,93 (m, 4H); TR de CLEM = 1,47 min; *m/z* = 370 $(M+H)^+$.

Datos analíticos para el otro isómero: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H),

3,78 – 3,65 (m, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 2H), 2,07 – 1,91 (m, 2H), 1,79 – 1,40 (m, 3H), 1,07 – 0,91 (m, 4H); TR de CLEM = 1,62 min; *m/z* = 370 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

Nota: siguiendo la Etapa 5 y 6 siguiente, ambos isómeros proporcionaron 5-ciclopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida (es decir, el producto final).

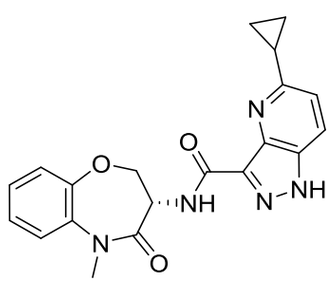


Etapa 5:

5-ciclopropil-N-((*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida

Se mezclaron 5-ciclopropil-3-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[4,3-b]piridina (31 mg, 0,084 mmol), clorhidrato de (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (29 mg, 0,13 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7,3 mg, 0,013 mmol) y acetato de paladio (II) (1,9 mg, 0,0084 mmol) en trietilamina (0,076 ml), N,N-dimetilformamida (0,10 ml) y tolueno (5 ml) y la solución de color amarillo se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a temperatura ambiente durante 10 min y después a 80 ºC durante 18 h. La mezcla en bruto se concentró a sequedad al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-40 % en diclorometano), proporcionando 5-ciclopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida (20 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color pardo claro: TR de CLEM = 3,30 min; *m/z* = 462 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,05 % durante 5 min)

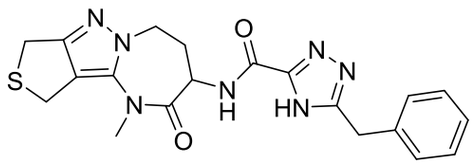


Etapa 6:

5-ciclopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida

A una solución de 5-ciclopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida (20 mg, 0,043 mmol) en metanol (0,26 ml) y diclorometano (0,50 ml) se añadió clorhidrato (4 mol/l) en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,48 mmol), y la reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml). La mezcla en bruto se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando 5-ciclopropil-N-[(3*S*)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida (13,2 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 5,01 (dt, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H, CHN), 4,64 (dd, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,3, 9,9 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,41 – 2,28 (m, 1H, Ar-CH), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 1,27 – 1,17 (m, 1H), 1,15 – 1,05 (m, 2H); TR de CLEM = 4,73 min; *m/z* = 378,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 145



5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Etapa 1:

5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (113 mg, 0,556 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,0776 ml, 0,44 mmol) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (216 mg, 0,56 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 20 min, dando como resultado una solución de color pardo. Se añadió 3-amino-1-metil-1,4,5,10-tetrahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (53 mg, 0,22 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h. El material en bruto se purificó por RP-HPLC, proporcionando

5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (54 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un polvo de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,40 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 7,42 – 7,16 (m, 5H), 4,40 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,02 – 3,78 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,40 – 2,25 (m, 1H); TR de CLEM = 3,87 min; *m/z* = 424,1 $(M+H)^+$.

Los **Ejemplos 146-170** se prepararon de acuerdo con los métodos anteriores y se purificaron de acuerdo con la sección de Métodos Quirales siguiente. La Tabla 2 proporciona datos para estos compuestos.

MÉTODOS QUIRALES

Ejemplo n.º	Método analítico de SFC	Método de prep. de SFC
149	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 25 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
147	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 25 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
148	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal:	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 25 % B en 6 min;

	4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
150	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OJ 250×21,1 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 20 % en 10 min B Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
149	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OJ 250×21,1 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 20 % B en 10 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
153	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OJ 250×21,1 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 15 % B en 10 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
152	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OJ 250×21,1 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 15 % B en 10 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna:

		40 ºC, BPR: 10 MPa
154	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 250 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 40 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
156	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 250 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 40 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
155	Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 30 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
161	Condición de SFC: Columna: fenomenex Lux Cellulose-3 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: fenomenex Lux Cellulose-3 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 15 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna:

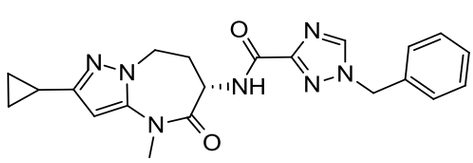
		40 ºC, BPR: 10 MPa
168	Condición de SFC: Columna: fenomenex Lux Cellulose-3 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: fenomenex Lux Cellulose-3 150 x 21,2 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 15 % B en 6 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
159	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD 150 x 30 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente:5-60 % B en 6 min; Caudal: 100 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
169	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AS 150 x 30 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente:5-60 % B en 6 min; Caudal: 100 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
170	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD 150 x 30 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) 5-60 % B en 10 min; Caudal: 100 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa

162	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD 150 x 30 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) 5-60 % B en 10 min; Caudal: 100 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
157	Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 150 x 30,0 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 35 % B en 6 min; Caudal: 150 ml/min; Temperatura de la columna: 25 ºC, BPR: 10 MPa
167	Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 150 x 30,0 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 35 % B en 6 min; Caudal: 150 ml/min; Temperatura de la columna: 25 ºC, BPR: 10 MPa
163	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: Cellulose-1 150×21,1 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 25 % B en 10 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
160	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol	Condición de SFC: Columna: Cellulose-1 150×21,1 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B:

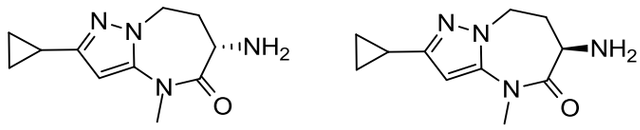
	(NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 30 % B en 10 min; Caudal: 70 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
166	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD 150 x 30 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) 5-60 % B en 10 min; Caudal: 100 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
158	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD 150 x 30 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) 5-60 % B en 10 min; Caudal: 100 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa
165	Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX 50×4,6 mm I.D, 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Gradiente: 5-60 % B en 2,5 min; Caudal: 4 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa	Condición de SFC: Columna: ES Industries AD 150 x 30 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) 5-60 % B en 10 min; Caudal: 100 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa

Ejemplo 171

WX Método ZZZ



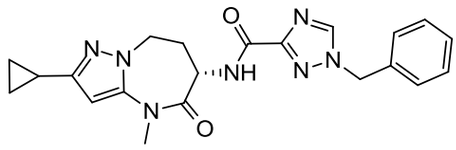
(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona y (R)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

Se sometió 6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona a separación por SFC para obtener el pico 1 como (S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona y el pico 2 como (R)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona.

Condición de SFC: Columna: Chiralpak OD 250 x 30 mm I.D, 5µm Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (0,05 % NH_4OH) Isocrático: 20 % B en 6 min; Caudal: 50 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 10 MPa (Pico 1: 3,11 min) (Pico 2: 3,53 min).



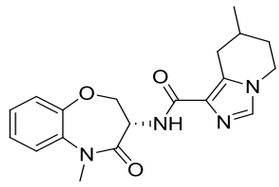
Etapa 2: (S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (200 mg, 0,91 mmol), ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,19 g, 0,91 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (180 mg, 1,36 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (260 mg, 1,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 %/HCl al 0,1 % en agua) para proporcionar (S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (120 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 – 4,22 (m, 2H),

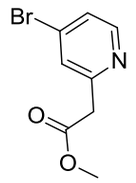
4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 2H), 0,70 – 0,61 (m, 2H). TR de CLEM = 0,98 min; *m/z* = 406,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,98 min, IEN+ [M+H] encontrado =406,2.

WX MÉTODO B



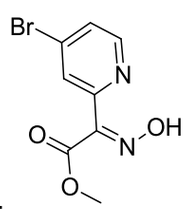
7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida)



Etapa 1: 2-(4-bromopiridin-2-il) acetato de metilo

Una mezcla de 1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-metoxieteno (2,2 g, 11,5 mmol), 4-bromopiridinen-óxido (1,0 g, 5,7 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,2 g, 17,2 mmol) y hexafluorofosfato de bromo[tri(1-pirrolidinilo)] fosfonio (3,0 g, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 × 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-bromopiridin-2-il) acetato de metilo (1,0 g, 75 %): TR de CLEM = 0,52 min; *m/z* = 232,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,520 min, IEN+ [M+H] encontrado = 232,0

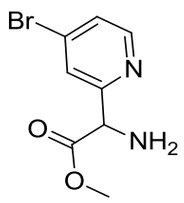


.

Etapa 2: 2-(4-bromopiridin-2-il)-2-(hidroxiimino) acetato de (E)-metilo

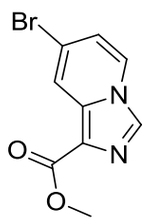
A una solución de 2-(4-bromopiridin-2-il) acetato de metilo (4,0 g, 17,4 mmol) en ácido acético (60 ml) se añadió nitrito sódico (1,2 g, 17,4 mmol) en agua (30 ml) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 40 min. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 × 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano) para proporcionar 2-(4-bromopiridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de (E)-metilo (3,6 g, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,65 min; *m/z* = 261,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,651 min, IEN+ [M+H] encontrado = 261,0



Etapa 3: 2-amino-2-(4-bromopiridin-2-il) acetato de metilo

A una mezcla de cinc (1,8 g, 27,8 mmol) y 2-(4-bromopiridin-2-il)-2-(hidroxiimino) acetato de (E)-metilo (3,6 g, 13,9 mmol) en metanol (56 ml) y agua (36 ml) se añadió lentamente ácido fórmico (36 ml, 961,9 mmol) durante 30 min a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 5 h y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-amino-2-(4-bromopiridin-2-il) acetato de metilo en bruto (3,0 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

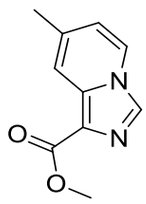


Etapa 4: 7-bromoimidazo [1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-amino-2-(4-bromo-2-piridilo)acetato de metilo (500 mg, 2,0 mmol) y ortoformiato de trietilo (2 ml, 2,0 mmol) se calentó a 150 ºC en condiciones de microondas durante 10 min. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó

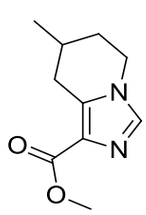
por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-bromoimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo (210 mg, 40 %) en forma de un aceite de color pardo: TR de CLEM = 0,65 min; *m/z* = 257,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,654 min, IEN+ [M+H] encontrado = 257,0



Etapa 5: 7-metilimidazo [1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo

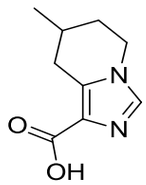
Una mezcla de 7-bromoimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo (210 mg, 0,8 mmol), carbonato potásico (227 mg, 1,7 mmol) y trimetilboroxina (310 mg, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (47 mg, 0,04 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo (110 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 6: 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo

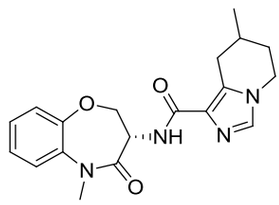
Una mezcla de 7-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo (90 mg, 0,47 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (50 mg, 0,05 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó (0,345 MPa) a 25 ºC durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (metanol al 7 % en diclorometano), proporcionando 7-metil-5,6,7,8-tetrahidro imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo (50 mg, 54 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 1,24 min; *m/z* = 195,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,239 min, IEN+ [M+H] encontrado = 195,1



Etapa 7: ácido 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico

A una solución de 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a] piridin-1-carboxilato de metilo (18 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (11 mg, 0,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25ºC durante 12 h, se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (30 ml) y acetato de etilo (1 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridin-1-carboxílico (15 mg, 90 %) en forma de sólidos de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



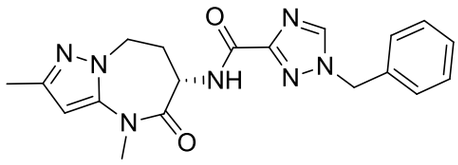
Etapa 8: 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida

A una solución de ácido 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxílico (22 mg, 0,12 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5 -benzoxazepin-4-ona (23 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (76 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 25 ºC y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 27-57 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida (6,6 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 2H), 7,11 – 6,92 (m, 1H), 4,97 – 4,96 (m, 1H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,35 – 4,21 (m, 2H), 3,94 – 3,93 (m, 1H), 3,42 – 3,41 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 2,41 – 2,34 (m, 1H), 2,01 – 1,98 (m, 2H), 1,63 – 1,59 (m, 1H), 1,12 – 1,09 (m, 3H). TR de CLEM = 0,74 min; *m/z* = 355,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,740 min, IEN+ [M+H] encontrado = 355,0.

Ejemplo 172

WX MÉTODO PP



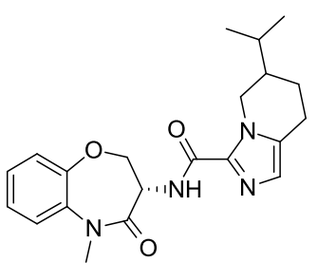
(S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-benciltriazol-4-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), (S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (15 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilo propano-1,3-diamina (22 mg, 0,11 mmol) y 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (19 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17 - 47 %/bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (12,1 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,15 – 4,10 (m, 2H), 4,08 – 4,06 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). TR de CLEM = 0,909 min; m/z = 380,4 $(M+H)^+$.

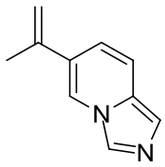
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,909 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,4.

Ejemplo 173

WX Método D



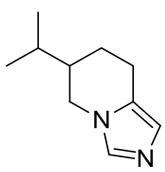
6-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 6-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-a]piridina

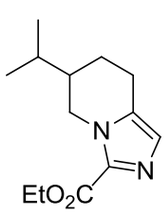
Una mezcla de 6-bromoimidazo[1,5-a]piridina (500 mg, 2,5 mmol), isopropil trifluoroborato potásico (750 mg, 5,0 mmol), carbonato de cesio (1,654 g, 5,0 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (185 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (2 ml) se calentó a 80 ºC durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con TLC preparativa (10 % metanol en diclorometano) para proporcionar 6-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-a]piridina (300 mg, 74 %) en forma de un aceite de color pardo. TR de CLEM = 0,26 min; *m/z* = 158,8 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,26 min, IEN+ [M+H] encontrado =158,8



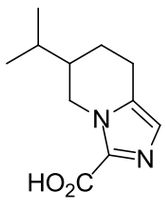
Etapa 2: 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina

Una mezcla de 6-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,5-a]piridina (300 mg, 1,9 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (202 mg, 0,2 mmol) en metanol (30 ml) se hidrogenó (0,345 MPa) a 20 ºC durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (metanol al 10 % en diclorometano) para proporcionar 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridina (150 mg, 48 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



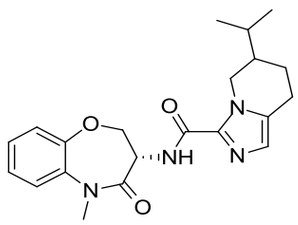
Etapa 3: 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina (300 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió n-butil·litio (2,5 M, 1,1 ml, 2,7 mmol) a -78 ºC. Se continuó agitando a -78ºC durante 1 h, después se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1300 mg, 12,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, diclorometano al 100 %) para proporcionar 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a] piridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 23 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 4: ácido 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (100 mg, 0,45 mmol) e hidróxido potásico (252 mg, 4,5 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (2,0 M). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (80 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco, , que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 5: 6-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

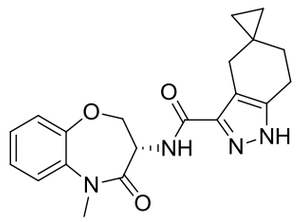
Una mezcla de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1.4]oxazepin-4(5H)-ona (40 mg, 0,2 mmol), ácido

6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (43 mg, 0,2 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (42 mg, 0,3 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (59 mg, 0,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 6-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (10 mg, 14 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,63 – 4,51 (m, 2H), 4,43 – 4,37 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,68 – 1,54 (m, 2H), 1,41 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,88 (m, 6H). TR de CLEM = 0,84 min; *m/z* = 393,1 $(M+H)^+$.

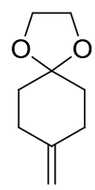
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,84 min, IEN+ [M+H] encontrado =393,1

Ejemplo 174

WX MÉTODO FF



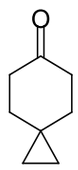
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',6',7'-tetrahidro- espiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxamida



Etapa 1: 8-metilen-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

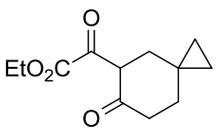
A una suspensión de (bromometilo)trifenilfosfonio (34,12 g, 96,04 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió en porciones terc-butóxido potásico (10,8 g, 96,0 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h y después se añadió gota a gota una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (5,0 g, 32,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción

se calentó lentamente a 23 ºC y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 8-metilen-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (3,9 g, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,67 (s, 2H), 3,98 (s, 4H), 2,37 – 2,30 (m, 4H), 1,73 – 1,70 (m, 4H).



Etapa 2: espiro[2.5]octan-6-ona

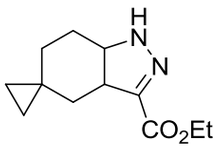
A una solución de 8-metilen-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (3,9 g, 25,3 mmol) en tolueno (7,2 ml) se añadió dietilcinc (1,0 M, 63,2 ml, 63,2 mmol) a -40 ºC. La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió gota a gota diyodometano (33,9 g, 126,4 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se dejó calentar a 24 ºC y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado enfriado con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo), proporcionando un aceite incoloro. Una mezcla de este aceite y ácido trifluoroacético (2,9 ml, 38,9 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (7 ml) se agitó a 23 ºC durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 7 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso (2 M) y se extrajo con éter dietílico (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, proporcionando espiro[2.5]octan-6-ona en bruto (1,4 g, 44,6 % en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,67 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 0,47 (s, 4H).



Etapa 3: 2-oxo-2-(6-oxoespiro[2.5]octan-7-il)acetato de etilo

A una solución de espiro[2.5]octan-6-ona (500 mg, 4,03 mmol) en etanol (5 ml) se añadió etanóxido sódico y oxalato de dietilo (588 mg, 4,0 mmol) a 0 ºC. Después de la

adición, la mezcla se dejó calentar a 20 ºC y se agitó durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando 2-oxo-2-(6-oxoespiro[2.5]octan-7-il)acetato de etilo en bruto (800 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

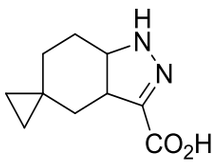


Etapa 4:

espiro[1,3a,4,6,7,7a-hexahidroindazol-5,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-oxo-2-(6-oxoespiro[2.5]octan-7-il)acetato de etilo (800 mg, 3,57 mmol) en ácido acético glacial (3 ml) se añadió hidrazina (0,12 ml, 3,92 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 18 h a 23 ºC y después se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo), proporcionando espiro[1,3a,1,4,6,7-tetrahidroindazol -5,1'-ciclopropano]-3-carboxilato de etilo (50 mg, 6,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,41 – 4,30 (m, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,62 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,44 (s, 4H). TR de CLEM = 0,817 min; *m/z* = 220,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,817 min, IEN+ [M+H] encontrado = 220,9.



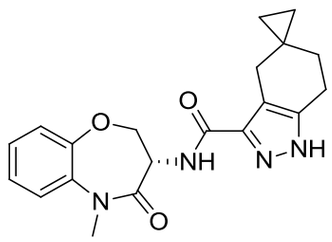
Etapa 5:

ácido espiro[1,3a,4,6,7,7a-hexahidroindazol-5,1'-ciclopropano]-3-carboxílico

Una mezcla de espiro[1,3a,1,4,6,7-tetrahidroindazol-5,1'-ciclopropano] -3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,23 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (27 mg, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 23 ºC durante 18 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, proporcionando ácido espiro[1,3a,1,4,6,7-tetrahidro indazol-5,1'-ciclopropano]-3-carboxílico en bruto (40 mg,

91 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,456 min; *m/z* = 193,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + 0,04 % ácido fórmico durante 3 min) tiempo de retención 1,456 min, IEN+ [M+H] encontrado = 193,2.



Etapa 6

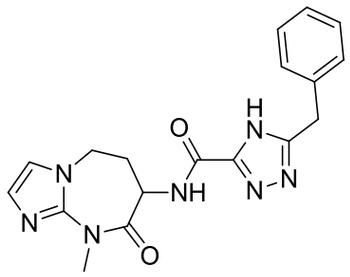
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxamida

Una mezcla de ácido espiro[1,3a,1,4,6,7-tetrahidroindazol-5,1'-ciclopropano]-3-carboxílico (40 mg, 0,21 mmol), (3s)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (44 mg, 0,23 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (33 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)- N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (45 mg, 0,25 mmol) en N, N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 38-68 %/amoniaco al 0,05 % en agua), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxamida (18,7 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,16 (m, 3H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,42 – 4,35 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,46 – 0,20 (m, 4H). TR de CLEM = 0,856 min; *m/z* = 367,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,856 min, IEN+ [M+H] encontrado = 367,1.

Ejemplo 175

WX MÉTODO RRRRRR



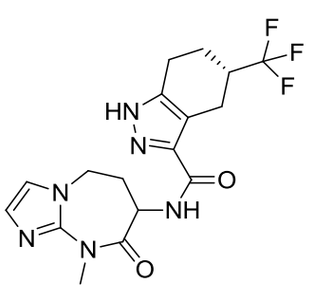
5-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido (5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (22 mg, 0,11 mmol), 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin -8(9H)-ona (20 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (26 mg, 0,13 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (18 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (14 - 24 % metanol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 5-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a] [1.3]diazepin-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (5 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 – 7,22 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,10 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,77 – 2,90 (m, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H). TR de CLEM = 1,21 min; *m/z* = 366,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,21 min, IEN+ [M+H] encontrado = 366,1.

Ejemplo 176

WX MÉTODO SSSSSS



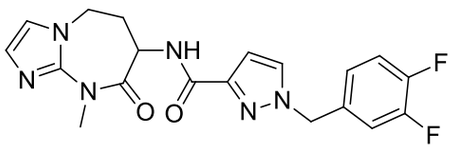
(5S)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido (5S)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol), 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin -8(9H)-ona (20 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (26 mg, 0,13 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (18 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (17 - 47 % metanol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar (5S)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-5-(trifluor ometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (10,7 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,07 – 4,05 (m, 1 H), 3,39 (s, 3H), 3,14 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,84 (m, 2H), 2,76 – 2,70 (m, 1H), 2,64 – 2,48 (m, 2H), 2,21 – 2,20 (m, 2H), 1,74 – 1,69 (m, 1H). TR de CLEM = 0,69 min; m/z = 397,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,69 min, IEN+ [M+H] encontrado = 397,0.

Ejemplo 177

WX MÉTODO TTTTTT



1-(3,4-difluorobencil)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3] diazepin-7-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

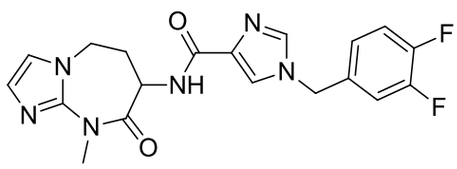
Una mezcla de ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]pirazol-3-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol), 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin -8(9H)-ona (20 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (26 mg, 0,13 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (18 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (30 - 40 % metanol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 1-(3,4-difluorobencil)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a] [1.3]diazepin-7-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (10,8 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz,

1H), 6,75 – 6,74 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,38 (s, 3H) 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H). TR de CLEM = 1,99 min; *m/z* = 401,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,99 min, IEN+ [M+H] encontrado = 401,1.

Ejemplo 178

WX MÉTODO UUUUUU



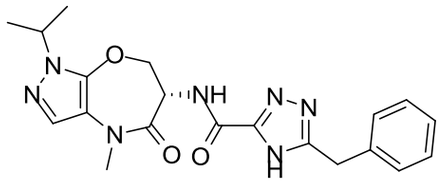
1-(3,4-difluorobencil)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3] diazepin-7-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]imidazol-4-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol), 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin -8(9H)-ona (20 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (26 mg, 0,13 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (18 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (13 - 43 % metanol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 1-(3,4-difluorobencil)-N-(9-metil-8-oxo -6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a] [1.3]diazepin-7-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (13,1 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,11 – 7,08 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,50 – 4,46 (m, 1H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 1H). TR de CLEM = 1,85 min; *m/z* = 401,1 $(M+H)^+$.

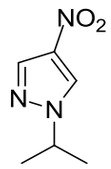
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,85 min, IEN+ [M+H] encontrado = 401,1.

Ejemplo 179

WX MÉTODO DDDDDD

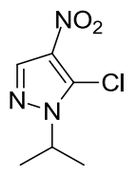


(S)-5-bencil-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4] oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol

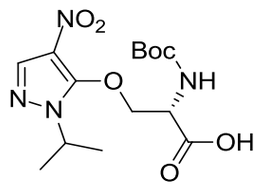
A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (10,0 g, 88,4 mmol) en N, N-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato potásico (36,7 g, 265,3 mmol) y se agitó a 25 ºC durante 1 h, después se añadió 2-yodopropano (17,6 ml, 176,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-isopropil-4-nitro-pirazol (11,0 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).



Etapa 2: 5-cloro-1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol

A una solución enfriada (- 78 ºC) de 1-isopropil-4-nitro-pirazol (5,0 g, 32,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota bis(trimetilsililo)azanuro de litio (1,0 M, 34,9 ml, 34,9 mmol). La mezcla se agitó a - 78 ºC durante 30 min y después se añadió hexacloroetano (8,36 g, 35,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

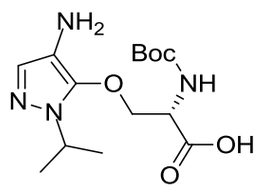
(gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-cloro-1-isopropil-4-nitro-pirazol (5,0 g, 82 %) en forma de un sólido incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).



Etapa 3: ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)oxi)propanoico

A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (4,38 g, 21,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hidruro sódico (1,1 g, 28,5 mmol, 60 %) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h. En dicho momento se añadió 5-cloro-1-isopropil-4-nitro-pirazol (2,7 g, 14,2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 ºC durante 3 h más y después se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (acetato de etilo al 0 - 100 % en éter de petróleo) para proporcionar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)oxi)propanoico (0,7 g, 14 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,68 min; *m/z* = 302,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 5- 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,68 min, IEN+ [M-55] encontrado = 302,9.

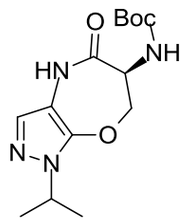


Etapa 4: ácido (S)-3-((4-amino-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)oxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico

Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol -5-il)oxi)propanoico (0,2 g, 0,56 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (59 mg,

0,06 mmol) en metanol (20 ml) se hidrogenó (0,345 MPa) a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-3-((4-amino-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)oxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (180 mg, 98 %) en forma de un aceite de color negro: TR de CLEM = 0,558 min; *m/z* = 328,9 $(M+H)^+$.

CLEM (5- 95 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,558 min, IEN+ [M+H] encontrado = 328,9.

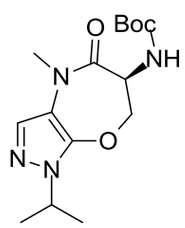


Etapa 5:

(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-ilo)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución de ácido (S)-3-((4-amino-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)oxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (540 mg, 1,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (378 mg, 1,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo (170 mg, 33 %) en forma de un sólido de color pardo: TR de CLEM = 0,79 min; *m/z* = 254,9 $(M-56)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 5-95 % en agua + trifluoroacético al 0,03 %1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+ $[M-56]^+$ encontrado = 254,9.

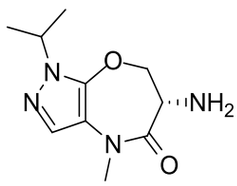


Etapa 6:

(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo

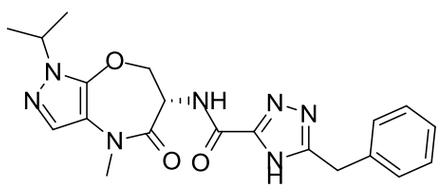
A una solución de (1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo (170 mg, 0,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato potásico (151 mg, 1,10 mmol) y yodometano (94 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo (120 mg, 68 %) en forma de un aceite de color verde . TR de CLEM = 0,69 min; *m/z* = 268,9 $(M+H)^+$.

CLEM (5- 95 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 %1,5 min) tiempo de retención 0,69 min, IEN+ $[M - 56]^+$ encontrado = 268,9.



Etapa 7: (S)-6-amino-1-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4H)-ona

Una mezcla de (1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro -1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,31 mmol) y ácido clorhídrico (4 M en EtOAc, 5,0 ml, 20,0 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido de amonio y después se concentró a presión reducida para dar (S)-6-amino-1-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4H)-ona en bruto (69 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 8: (S)-5-bencil-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4] oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

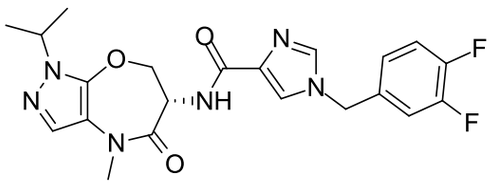
Una mezcla de (S)-6-amino-1-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo [3,4-b][1.4]oxazepin-5(4H)-ona (13 mg, 0,06 mmol), ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (12 mg, 0,06 mmol),

1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (9 mg, 0,07 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (13 mg, 0,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,1 % en agua) para proporcionar (S)-5-bencil-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4] oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (7 mg, 28 %) en forma de sólidos de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 5H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 2H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,45 – 1,40 (m, 6H). TR de CLEM = 0,99 min; *m/z* = 410,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 10- 80 % en agua + trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,99 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,3.

Ejemplo 180

WX MÉTODO FFFFFF



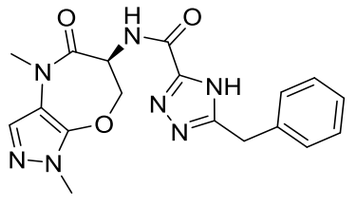
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazo lo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-1-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo [3,4-b][1.4]oxazepin-5(4H)-ona (17 mg, 0,08 mmol), ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]pirazol-3-carboxílico (19 mg, 0,08 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (13 mg, 0,09 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (17 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0 - 40 %/hidróxido de amonio al 0,1 % en agua) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3, 4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (13 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,67 – 4,53 (m, 3H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,46 – 1,40 (m, 6H). TR de CLEM 1,117 min; *m/z* = 445,3 $(M+H)^+$.

CLEM (10- 80 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,117 min, IEN+ $[M + H]^+$ encontrado = 445,3.

Ejemplo 181

WX MÉTODO IIIIII



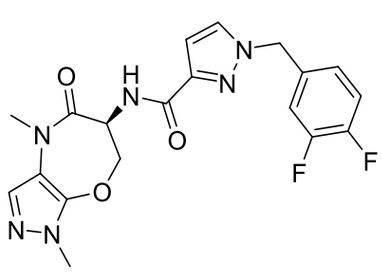
(S)-5-bencil-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-1,4-dimetil-6,7-dihidropirazolo[3,4-b] [1.4]oxazepin-5-ona (24 mg, 0,12 mmol), ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (25 mg, 0,12 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (19 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (21 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (alcohol metílico del 13 al 43 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar (S)-5-bencil-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 5H), 4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,72 – 4,69 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). TR de CLEM = 0,74 min; *m/z* = 382,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,74 min, IEN+[M+H] encontrado = 382,1.

Ejemplo 182

WX MÉTODO JJJJJJ



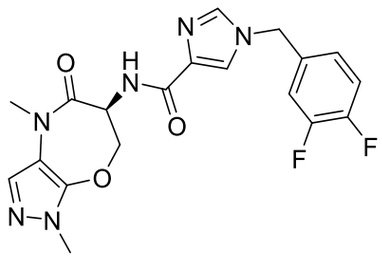
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-1,4-dimetil-6,7-dihidropirazolo[3,4-b] [1.4]oxazepin-5-ona (24 mg, 0,12 mmol), ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]pirazol-3-carboxílico (32 mg, 0,13 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (19 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (21 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (alcohol metílico del 13 al 43 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (14 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,81 – 4,78 (m, 1H), 4,68 – 4,65 (m, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). TR de CLEM = 0,80 min; *m/z* = 417,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, IEN+[M+H] encontrado = 417,1.

Ejemplo 183

WX MÉTODO KKKKKK



(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

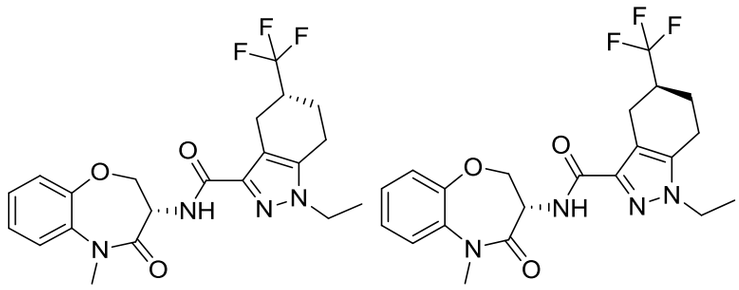
Una mezcla de (S)-6-amino-1,4-dimetil-6,7-dihidropirazolo[3,4-b] [1.4]oxazepin-5-ona (24 mg, 0,12 mmol), ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]imidazol-4-carboxílico (32 mg, 0,13 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (19 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (21 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (alcohol metílico del 13 al 43 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4

]oxazepin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (16 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 5,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). TR de CLEM = 0,74 min; *m/z* = 417,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,74 min, IEN+[M+H] encontrado = 417,0.

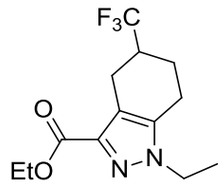
Ejemplos 184 y 185

Ácido sin sustituir del Método K y WX Método C



(R)-1-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y

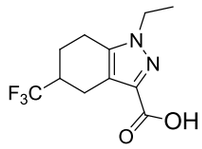
(S)-1-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-Etil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3- carboxilato de etilo (600 mg, 2,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió carbonato potásico (474 mg, 3,4 mmol) y yodoetano (426 mg, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y se inactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-etil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,37 – 4,31 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 3,32 – 3,29 (m, 1H), 2,96 – 2,93 (m,

1H), 2,78 – 2,50 (m, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 1,78 – 1,73 (m,1H), 1,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 6H).

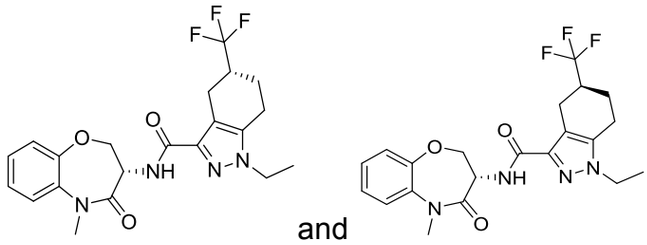


Etapa 2:

ácido 1-etil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-etil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3- carboxilato de etilo (388 mg, 1,3 mmol) e hidróxido potásico (375 mg, 6,7 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 15 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 1-etil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico en bruto (263 mg, 75 %) en forma de sólidos de color blanco: TR de CLEM = 1,13 min; *m/z* = 263,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,13 min, IEN+ [M+H] encontrado = 263,0.



Etapa 3:

(R)-1-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida y

(S)-1-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 1-etil-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol -3-carboxílico (263 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió metil (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (193 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de (E)-3-(etildiazenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (8 mg, 0,04 mmol) y 1-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (385 mg, 2,0 mmol). La solución resultante se agitó a

25 ºC durante 13 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 48-78 % en agua y 0,05 % FA) para proporcionar 1-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (360 mg, 82,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

El racemato anterior se separó por SFC quiral para dar:

Pico 1 (tiempo de retención 0,545 min, 96,0 % ee, configuración R asignada arbitrariamente) (61 mg, 16,9 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,39 – 4,36 (m, 1H), 4,12 – 4,08 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,11 – 3,06 (m, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 1H), 2,72 – 2,46 (m, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,74 – 1,71 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 0,84 min; *m/z* = 437,2 $(M+H)^+$.

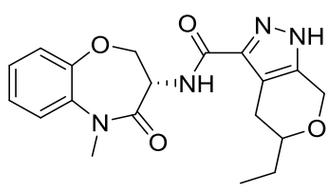
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,84 min, IEN+ [M+H] encontrado = 437,2.

Pico 2 (tiempo de retención 0,908 min, 93,0 % ee, configuración S asignada arbitrariamente) (55 mg, 13,5 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,37 – 4,32 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,12 – 3,07 (m, 1H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,72 – 2,41 (m, 3H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 1,73 – 1,70 (m, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 0,84 min; *m/z* = 437,2 $(M+H)^+$.

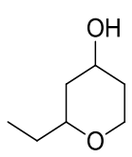
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,84 min, IEN+ [M+H] encontrado = 437,2.

Ejemplo 186

WX MÉTODO BB

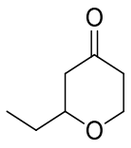


5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



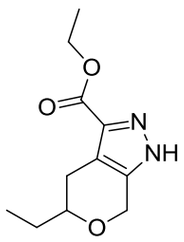
Etapa 1: 2-etiltetrahidro-2H-piran-4-ol

Una mezcla de propionaldehído (5,0 g, 86,0 mmol) y but-3-en-1-ol (6,2 g, 86,0 mmol) en ácido sulfúrico al 20 % (100 ml) se agitó a 80 ºC durante 12 h. La mezcla se enfrió y después se ajustó a pH = 9 mediante adición lenta de bicarbonato sódico acuoso al 20 %. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 20 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-etiltetrahidro-2H-piran-4-ol (10,0 g, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m,1H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 1,98 – 1,93 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 2H), 1,63 – 1,42 (m, 3H), 1,22 – 1,13 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).



Etapa 2: 2-etildihidro-2H-piran-4(3H)-ona

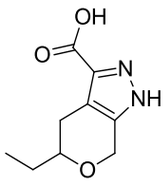
A una solución de 2-etiltetrahidro-2H-piran-4-ol (10,0 g, 76,8 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió en porciones clorocromiato de piridinio (22,7 g, 105,6 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó durante 18 h a 25 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-etildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (8,3 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado en la siguiente etapa como tal: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,30 – 4,25 (m, 1H), 3,73 – 3,61 (m, 1H), 3,52 – 3,46 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,42 – 2,23 (m, 3H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H)



Etapa 3: 5-etil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

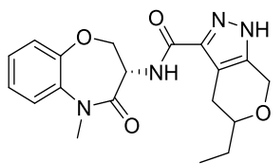
A una solución de 2-etildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (4,5 g, 35,1 mmol) se añadió pirrolidina (125 mg, 1,75 mmol) y diazoacetato de etilo (2,0 g, 17,5 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a 25 ºC y después se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas

se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-etil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (640 mg, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,94 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 14,4, 1H), 4,42 – 4,36 (m, 2H), 3,51 – 3,45 (m, 1H), 2,94 – 2,89 (m, 1H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,41 – 1,38 (m, 3H), 1,07 – 1,03 (m, 3H).



Etapa 4: ácido 5-etil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de 5-etil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,22 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (94 mg, 2,23 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 12 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-etil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico en bruto (40 mg, 91,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 5:
5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

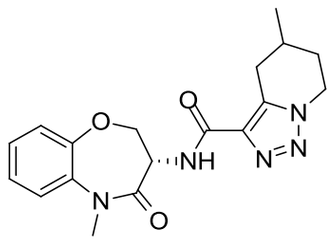
Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (43 mg, 0,22 mmol), ácido 5-etil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (40 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47 mg, 0,24 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (33 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 24-54 con hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (9 mg, 11 %) en forma de un sólido de color

blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 – 7,40 (m, 1H), 7,30 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,21 (m, 1H), 5,00 – 4,94 (m, 1H), 4,82 – 4,67 (m, 1H), 4,60 – 4,58 (m, 2H), 4,36 – 4,35 (m, 1H), 3,42 – 3,41 (m, 4H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,52 – 2,32 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 1,03 min; *m/z* = 371,2 $(M+H)^+$.

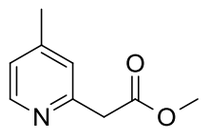
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,03 min, IEN+ [M+H] encontrado = 371,2.

Ejemplo 187

WX MÉTODO F

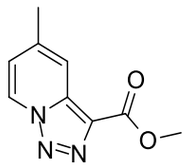


5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 2-(4-metilpiridin-2-il)acetato de metilo

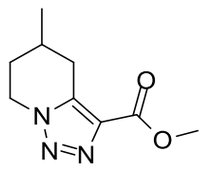
Una mezcla de 2-(4-bromo-2-piridilo)acetato de metilo (600 mg, 2,6 mmol), carbonato potásico (721 mg, 5,2 mmol), trimetilboroxina (982 mg, 7,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (47 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 120 ºC durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 %) para proporcionar 2-(4-metilpiridin-2-il)acetato de metilo (350 mg, 81 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 5-metil-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-(4-metilpiridin-2-il)acetato de metilo (300 mg, 1,82 mmol) en

acetonitrilo (10 ml) se añadió 4-acetamidobencenosulfonil azida (436 mg, 1,82 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (415 mg, 2,72 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-metil-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metil metilo (200 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71(d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

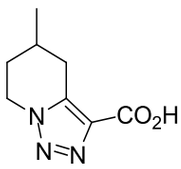


Etapa 3:

5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-metil-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,0 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (111 mg, 0,1 mmol) en metanol (5 ml) se hidrogenó (0,345 MPa) a 25 ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo en bruto (200 mg, 98 %) en forma de un sólido de color pardo: TR de CLEM = 1,22 min; *m/z* = 196,1 $(M+H)^+$.

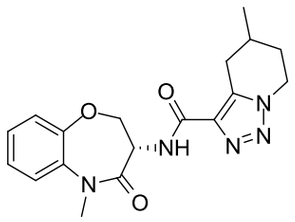
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,22 min, IEN+ [M+H] encontrado =196,1



Etapa 4:

ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,51 mmol) e hidróxido potásico (287 mg, 5,1 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (2,0 M). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-metil-4,5,6,7- tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico carboxílico en bruto (80 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



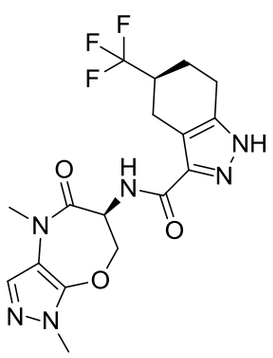
Etapa 6: 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (40 mg, 0,21 mmol), ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (38 mg, 0,21 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (42 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (59 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 60 al 90 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %), proporcionando 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il) -4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (20 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 – 8,39 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,88 – 4,81 (m, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 4,42 – 4,36 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,01 – 1,95 (m, 1H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). TR de CLEM = 0,81 min; *m/z* = 356,1 $(M+H)^+$.

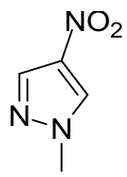
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,81 min, IEN+ [M+H] encontrado =356,1.

Ejemplo 188

WX MÉTODO HHHHHH

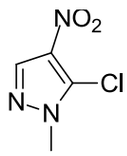


(S)-N-((S)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida



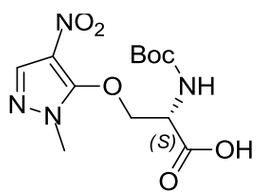
Etapa 1: 1-metil-4-nitro-1H-pirazol

A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (10,0 g, 88,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato potásico (36,67 g, 265,3 mmol) y yodometano (25,1 g, 176,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (10,0 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol

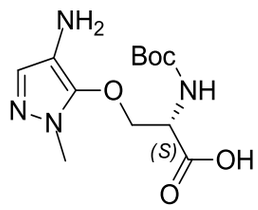
A una solución enfriada (-78 ºC) de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (5,0 g, 39,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)azanuro de litio (1,0 M, 39,4 ml, 39,4 mmol). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 min y se añadió hexacloroetano (11,1 g, 47,2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 18 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (5,0 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa según estaba.



Etapa 3: ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)oxi)propanoico

A una solución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (3,1 g, 14,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió hidruro sódico (1,2 g, 29,7 mmol, 60 %) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h y después se añadió 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (2,0 g, 12,4 mmol). Se continuó agitando a 20 ºC durante 3 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico (2,0 M, 30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)oxi)propanoico (0,6 g, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. TR de CLEM = 0,77 min; *m/z* = 352,9 $(M+Na)^+$.

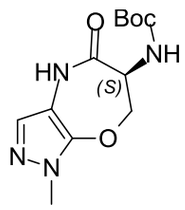
CLEM (5- 95 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 %1,5 min) tiempo de retención 0,77 min, IEN+ $[M+Na]^+$ encontrado = 352,9.



Etapa 4: ácido (S)-3-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico

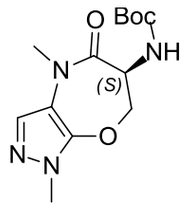
Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5 -il)oxi)propanoico (600 mg, 1,82 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (193 mg, 0,18 mmol) en metanol (50 ml) se hidrogenó (0,345 MPa) a 20 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-3-((4-amino-1-metil-1H -pirazol-5-il)oxi)-2-((terc-butoxicarbonilo)amino)propanoico (500 mg, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,523 min; *m/z* = 301,1 $(M+H)^+$.

CLEM (5- 95 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 %1,5 min) tiempo de retención 0,523 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 301,1.



Etapa 5: (1-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo

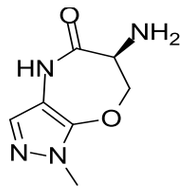
A una solución de ácido (S)-3-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi) -2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,5 g, 1,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (383 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (1-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo (200 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo.



Etapa 6: (1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin -6-il)carbamato de (S)-terc-butilo

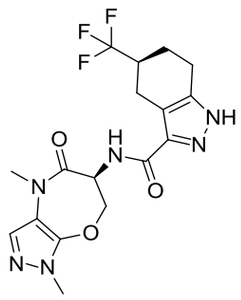
A una solución de (1-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4] oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,2 g, 0,71 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió yodometano (121 mg, 0,85 mmol) y carbonato potásico (196 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo (200 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. TR de CLEM = 0,61 min; *m/z* = 226,8 $(M-56)^+$.

CLEM (5- 95 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 %1,5 min) tiempo de retención 0,61 min, IEN+ $[M-56]^+$ encontrado = 226,8.



Etapa 7: (S)-6-amino-1-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4H)-ona

Una mezcla de (1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4] oxazepin-6-il)carbamato de (S)-terc-butilo (200 mg, 0,67 mmol) y ácido clorhídrico (4 M en EtOAc, 2 ml, 8 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido de amonio. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-6-amino-1-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-5(4H)-ona (130 mg, 101 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 8: (S)-N-((S)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-5- (trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida

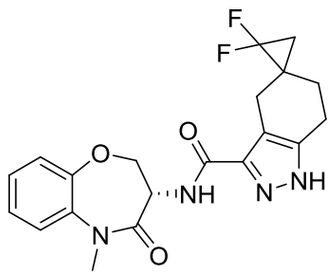
Una mezcla de (S)-6-amino-1,4-dimetil-6,7-dihidropirazolo[3,4-b] [1.4]oxazepin-5-ona (24 mg, 0,12 mmol), ácido (5S)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (32 mg, 0,13 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (19 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (21 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (alcohol metílico del 13 al 43 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar (S)-N-((S)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (10 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (s, 1H), 5,06 – 4,95 (m, 1H), 4,68 – 4,65 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,20

– 3,15 (m, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,79 – 2,49 (m, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,82 – 1,67 (m, 1H). TR de CLEM = 0,79 min; *m/z* = 413,0 $(M+H)^+$.

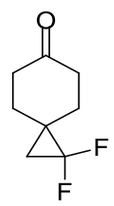
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+[M+H] encontrado = 413,0.

Ejemplo 189

WX MÉTODO S



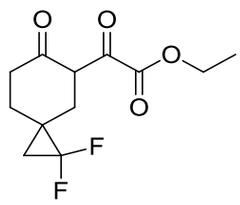
2,2-difluoro-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1', 4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxamida



Etapa 1: 1,1-difluoroespiro[2.5]octan-6-ona

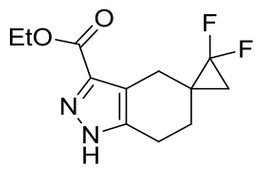
A una mezcla de 8-metilen-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (1,2 g, 7,8 mmol), fluoruro sódico (33 mg, 0,78 mmol) en xileno (5 ml) se añadió gota a gota una solución de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acetato de trimetilsililo (4,9 g, 19,5 mmol) en xileno (4 ml) durante un periodo de 1 h a 120 ºC. Después de la adición, la mixture se agitó durante 1 h más y después se enfrió a 20 ºC. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar un aceite de color amarillo. El material se diluyó con tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió ácido clorhídrico (35 %, 3 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 16 h y después se ajustó a pH = 7 mediante la adición de saturado bicarbonato sódico acuoso. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para

proporcionar 1,1-difluoroespiro[2.5]octan-6-ona (300 mg, 24,2 % en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,51 – 2,39 (m, 4H), 2,01 – 1,95 (m, 4H), 1,26 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H).



Etapa 2: 2-(1,1-difluoro-6-oxoespiro[2.5]octan-5-il)-2-oxoacetato de etilo

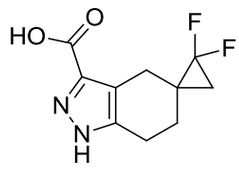
A una solución de 1,1-difluoroespiro[2.5]octan-6-ona (300 mg, 1,87 mmol) en etanol (15 ml) se añadió etanóxido sódico (140 mg, 2,06 mmol) y oxalato de dietilo (274 mg, 1,87 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 20 ºC durante 20 h. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(1,1-difluoro-6-oxoespiro[2.5]octan-5-il)-2-oxoacetato de etilo en bruto (480 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3: 2,2-difluoro-1',4',6',7'-tetrahidroespiro [ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxilato de etilo

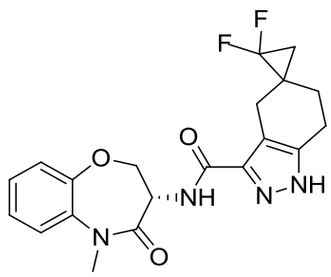
A una solución de 2-(1,1-difluoro-6-oxoespiro[2.5]octan-5-il)-2-oxoacetato de etilo (480 mg, 1,84 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (130 mg, 2,03 mmol, 50 %) a 0 ºC. La reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de saturado bicarbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo con metonal/diclorometano (1:10) (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol] -3'-carboxilato de etilo (150 mg, 32 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,688 min; *m/z* = 256,8 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,688 min, IEN+ [M+H] encontrado =256,8.



Etapa 4: ácido 2,2-difluoro-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxílico

Una mezcla de 2,2-difluoro-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano -1,5'-indazol]-3'-carboxilato de etilo (150 mg, 0,59 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (140 mg, 5,85 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 20 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2,2-difluoro-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano- 1,5'-indazol]-3'-carboxílico (50 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 5:

2,2-difluoro-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxamida

Una mezcla de ácido 2,2-difluoro-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'- carboxílico (50 mg, 0,22 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (36 mg, 0,26 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (46 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (50 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 34-64 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 2,2-difluoro-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)-1',4',6',7'- tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxamida (37 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 2H),

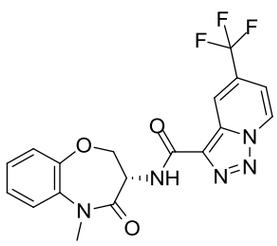
7,24 – 7,22 (m, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 4,51 – 4,47 (m, 1H), 4,42 – 4,38 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,79 – 2,74 (m, 1H), 2,70 – 2,67 (m, 2H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 1,80 – 1,78 (m, 2H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), 1,28 – 1,23 (m, 1H). TR de CLEM = 0,836 min; *m/z* = 403,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,836 min, IEN+ [M+H] encontrado =403,1.

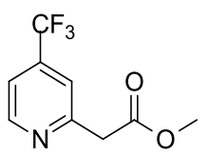
El **Ejemplo 190** se preparó de acuerdo con el WX Método B (véase Ejemplo 171 anterior). Los datos se proporcionan en la Tabla 2.

Ejemplo 191

WX MÉTODO GG



(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

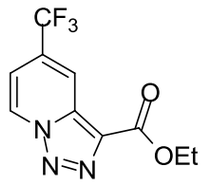


Etapa 1: 2-[4-(Trifluorometil)-2-piridil]acetato de metilo

Una mezcla de 1-oxido-4-(trifluorometil)piridin-1-io (500 mg, 3,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,2 g, 9,2 mmol), 1-(terc-butildimetilsililoxi) -1-metoxieteno (1,1 g, 6,1 mmol) y hexafluorofosfato de bromo[tri(1-pirrolidinilo)]fosfonio (1,6 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se calentó a 45 ºC durante 2 h y después se vertió en agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetato de metilo en bruto (485 mg, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,633 min; *m/z* = 219,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante

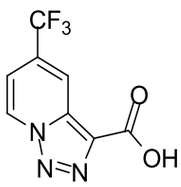
1,5 min) tiempo de retención 0,633 min, IEN+ [M+H] encontrado = 219,9.



Etapa 2: 5-(trifluorometilo)triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

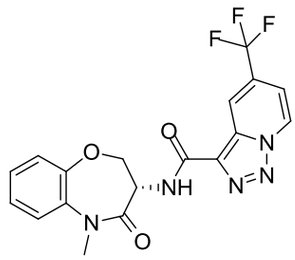
A una solución de 2-[4-(trifluorometil)-2-piridil]acetato de metilo (480 mg, 2,19 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (500 mg, 3,29 mmol) y 4-acetamidobencenosulfonilazida (526 mg, 2,19 mmol) a 0 ºC. La mezcla resulante se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(trifluorometilo)triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (380 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 1H), 3,98 (s, 3H). TR de CLEM = 0,749 min; m/z = 245,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,749 min, IEN+ [M+H] encontrado = 245,9.



Etapa 3: ácido 5-(trifluorometilo)triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(trifluorometilo)triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (75 mg, 0,31 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (36 mg, 1,53 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 23 ºC durante 18 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 5-(trifluorometilo)triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico en bruto (40 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 4:

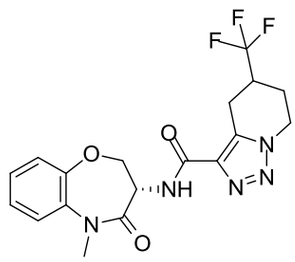
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-(trifluorometilo)triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (40 mg, 0,17 mmol), (3s)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (37 mg, 0,19 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (28 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (40 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 39-69 %/amoniaco al 0,05 % en agua), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (37,3 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 3H), 5,00 – 4,91 (m, 1H), 4,77 – 4,70 (m, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). TR de CLEM = 0,861 min; *m/z* = 406,0 $(M+H)^+$.

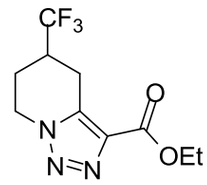
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,861 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,0.

Ejemplo 192

WX Método HH



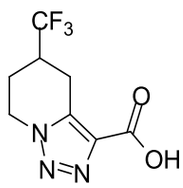
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo [1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

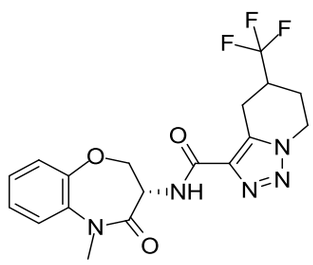
Una mezcla de 5-(trifluorometilo)triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,61 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (65 mg, 0,06 mmol) en metanol (5 ml) se hidrogenó (0,345 MPa) a 25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo en bruto (82 mg, 54 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,704 min; *m/z* = 249,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,704 min, IEN+ [M+H] encontrado = 249,9.



Etapa 2: ácido 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (82 mg, 0,33 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (39 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 23 ºC durante 18 h. Después de la evaporación del disolvente orgánico, el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a] piridin-3-carboxílico en bruto (60 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3:

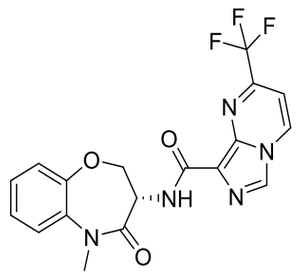
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (60 mg, 0,26 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (41 mg, 0,31 mmol), (3s)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (54 mg, 0,28 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (59 mg, 0,31 mmol) en N, N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 33-63 %/amoniaco al 0,05 % en agua), proporcionando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (45,8 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 – 8,49 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,15 (m, 3H), 4,91 – 4,80 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 2H), 4,44 – 4,23 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,53 – 2,51 (m, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H). TR de CLEM = 0,833 min; *m/z* = 410,0 $(M+H)^+$.

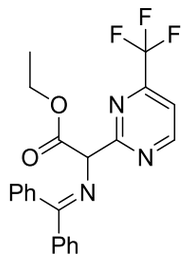
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,833 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,0.

Ejemplo 193

WX MÉTODO L



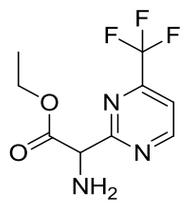
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-2-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxamida



Etapa 1: 2-((difenilmetileno)amino)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetato de etilo

Una mezcla de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (2,0 g, 11,0 mmol), carbonato potásico (2,3 g, 16,4 mmol), bromuro de tetrabutilammonio (1,8 g, 5,5 mmol) y etil-(difenilmetileno)glicinato (1,5 g, 5,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) se calentó a 100 ºC durante 12 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 × 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(benzhidrilidenamino)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetato de etilo (1,9 g, 42 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,90 min; *m/z* = 414,1 $(M+H)^+$.

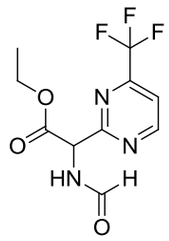
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,90 min, IEN+[M+H] encontrado = 414,1.



Etapa 2: clorhidrato de 2-amino-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetato de etilo

A una solución de 2-(benzhidrilidenamino)-2-(4-(trifluorometil)pirimidin -2-il)acetato de etilo (200 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico (1,0 M, 12 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 ºC y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 × 20 ml) y después se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 2-amino-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetato de etilo en bruto (100 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: TR de CLEM = 0,41 min; *m/z* = 250,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 5 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,41 min, IEN+[M+H] encontrado = 250,1.



Etapa 3: 2-formamido-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetato de etilo

Se añadió ácido fórmico (98 %, 0,8 ml) a acético anhídrido (2 ml) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 4 h a 50 ºC. Esta solución anhídrida se añadió lentamente en una solución de clorhidrato de 2-amino-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetato de etilo (100 mg, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 ºC. Después de la adición, se continuó agitando durante 6 h más. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol al 0-20 %en diclorometano) para proporcionar clorhidrato de 2-formamido-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetato de etilo (70 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: TR de CLEM = 0,63 min; *m/z* = 278,1 $(M+H)^+$.

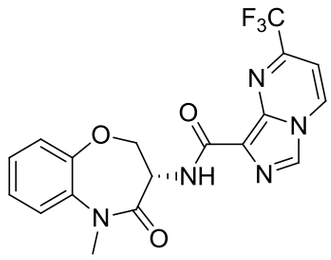
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,63 min, IEN+[M+H] encontrado = 278,1.



Etapa 4: 2-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxilato de etilo

Una solución de 2-formamido-2-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)acetato de etilo (70 mg, 0,25 mmol) en tricloruro de fosforilo (2 ml) se calentó a 115 ºC durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxilato de etilo (55 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: TR de CLEM = 1,78 min; *m/z* = 260,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 7,0 min) tiempo de retención 1,78 min, IEN+[M+H] encontrado = 260,1.



Etapa 5: (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-2-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxamida

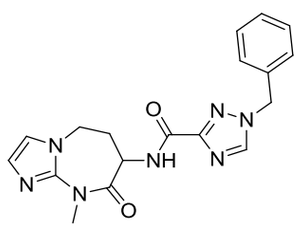
A una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (40 mg, 0,21 mmol) y 2-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxilato de etilo (54 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota trimetilaluminio (2,0 M, 0,62 ml, 1,25 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 75 ºC durante 15 h, se enfrió y después se inactivó mediante la adición de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 25ºC durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-2-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxamida (14 mg, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 3H), 4,95 – 4,88 (m, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 2H), 3,34 (s, 3H). TR de CLEM = 1,233 min; *m/z* = 406,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,233 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,1.

El **Ejemplo 194** se preparó de acuerdo con el Método GG (véase Ejemplo 35). Los datos se proporcionan en la Tabla 2.

Ejemplo 195

WX MÉTODO VVVVVV



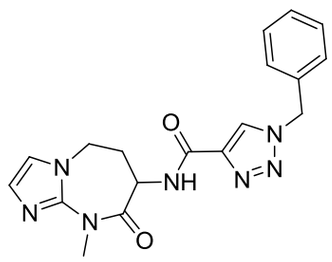
1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (41 mg, 0,20 mmol), 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin -8(9H)-ona (30 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (45 mg, 0,25 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (34 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 % / amoniaco al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (26,6 mg, 42 %) en forma de un sólido incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,39 – 2,33 (m, 1H). TR de CLEM = 1,36 min; *m/z* = 366,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,36 min, IEN+ [M+H] encontrado = 366,1.

Ejemplo 196

WX MÉTODO WWWWWW



1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

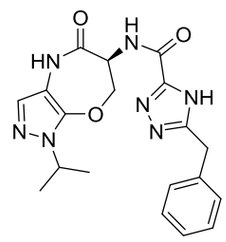
Una mezcla de ácido 1-benciltriazol-4-carboxílico (41 mg, 0,20 mmol), 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin -8(9H)-ona (30 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (45 mg, 0,25 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (34 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 % / amoniaco al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (12 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN

^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,32 – 4,23 (m, 2H), 3,94 – 3,90 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,37 – 2,33 (m, 1H). TR de CLEM = 1,425 min; *m/z* = 366,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,425 min, IEN+ [M+H] encontrado = 366,1.

Ejemplo 197

WX MÉTODO GGGGGG



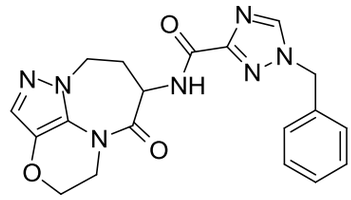
(S)-5-bencil-N-(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepi n-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-1-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo [3,4-b][1.4]oxazepin-5(4H)-ona (15 mg, 0,07 mmol), ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (15 mg, 0,07 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (13 mg, 0,09 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (17 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 12 - 42 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-5-bencil-N-(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (8 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 – 7,26 (m, 5H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 4,87 – 4,68 (m, 1H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,41 – 4,36 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). TR de CLEM = 0,93 min; *m/z* = 396,2 $(M+H)^+$.

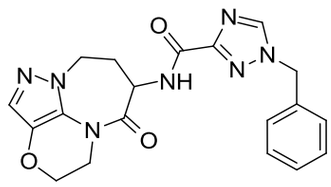
CLEM (acetonitrilo al 10 - 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 0,93/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 396,2

Ejemplo 198

WX MÉTODO YYYYYY



1-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il) -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

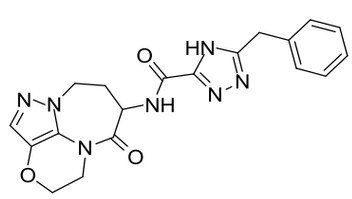


Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (40 mg, 0,20 mmol), 7-amino-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona (40 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (44 mg, 0,23 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (31 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 25-55/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il)-1H -1,2,4-triazol-3-carboxamida (24 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 4H), 3,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 2,50 – 2,27 (m, 2H). TR de CLEM = 1,09 min; *m/z* = 394,2 $(M+H)^+$.

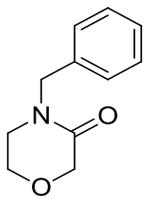
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,09 min, IEN+ [M+H] encontrado =394,2.

Ejemplo 199

WX MÉTODO XXXXXX

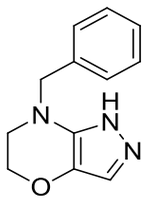


5-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 4-bencilmorfolin-3-ona

A una solución de morfolin-3-ona (10,0 g, 98,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió hidruro sódico (3,96 g, 98,9 mmol, 60 %). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 0,0 h y después se añadió bromuro de bencilo (16,9 g, 98,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 15 h y después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 75 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-bencilmorfolin-3-ona (10,0 g, 53 %) en forma de un aceite incoloro, usado en la siguiente etapa como tal.

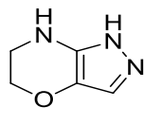


Etapa 2: 7-bencil-1,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazina

Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (9,9 g, 135,4 mmol) a una solución de tricloruro de fosforilo (16,8 g, 110,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) a 0 ºC. La mezcla se dejó en agitación durante 10 min y después se añadió gota a gota 4-bencilmorfolin-3-ona (7,0 g, 36,6 mmol) en 1,2-diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min, a 25ºC durante 3 h y a 45 ºC durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con etanol (80 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (18,3 g, 366,0 mmol, 85 %). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a -5 ºC, durante 2 h a 25 ºC y durante 15 h a 60 ºC para dar para disolverla gradualmente y surgió una solución de color rojo intenso. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar

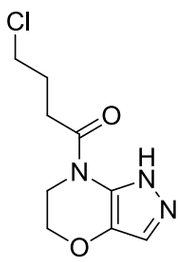
7-bencil-1,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazina (3,0 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,84 min; *m/z* = 216,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,84 min, IEN+ [M+H] encontrado =216,2.



Etapa 3: 1,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazina

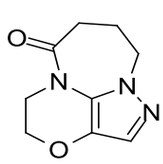
A una solución de 7-bencil-1,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazina (3,0 g, 13,9 mmol) en 2-propanol (50 ml) se añadieron paladio al 10 % sobre carbono (5,93 g, 5,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC en una atmósfera de hidrógeno (0,103 MPa) durante 15 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazina (1,7 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 4: 4-cloro-1-(5,6-dihidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazin-7(1H)-il)butan-1-ona

Una solución de 1,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazina (1,8 g, 14,4 mmol) en cloruro de 4-clorobutanoílo (10,1 g, 71,9 mmol) se agitó a 50 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición lenta de metanol (20 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-1-(5,6-dihidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazin-7(1H)-il)butan-1-ona (3,0 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo: TR de CLEM = 0,86 min; *m/z* = 230,2 $(M+H)^+$.

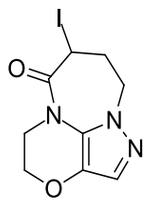
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,86 min, IEN+ [M+H] encontrado =230,2.



Etapa 5: 4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona

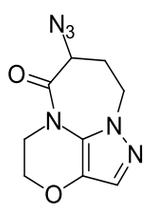
A una solución de 4-cloro-1-(5,6-dihidropirazolo[4,3-b][1.4]oxazin-7(1H)-il)butan-1-ona (500 mg, 2,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato de cesio (1,4 g, 4,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25ºC durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona (300 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,83 min; *m/z* = 194,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,83 min, IEN+ [M+H] encontrado =194,1.



Etapa 6: 7-yodo-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona

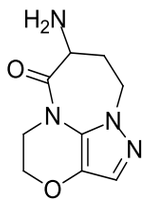
A una solución de 4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona (100 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (1 0 ml) se trató con yodotrimetilsilano (621 mg, 3,11 mmol) y N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diamina(360 mg, 3,11 mmol) a -15ºC. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 1,5 h, después se añadió en una porción yodo (394 mg, 1,55 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a -15ºC durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de sulfito sódico acuoso saturado (5 %, 40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-yodo-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona (80 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, usado según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 7: 7-azido-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona

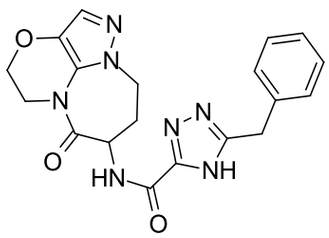
A una solución de 7-yodo-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo [cd]azulen-6(7H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron azida sódica (14 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se vertió en agua enfriada con hielo (5 ml). La solución se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 7-azido-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona (36 mg, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: TR de CLEM = 1,39 min; *m/z* = 235,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,39 min, IEN+ [M+H] encontrado =235,1.



Etapa 8: 7-amino-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona

Una mezcla de 7-azido-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo [cd]azulen-6(7H)-ona (36 mg, 0,15 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (164 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar
7-amino-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona (30 mg, 94 %) en forma de un aceite de color negro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



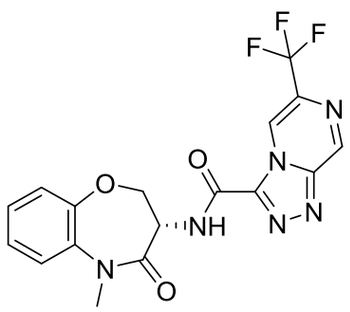
5-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il) -4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (40 mg, 0,20 mmol), 7-amino-4,5,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-6(7H)-ona (40 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (44 mg, 0,23 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (31 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 10-40/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 5-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il)-4H -1,2,4-triazol-3-carboxamida (13,9 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,48 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 6H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 1H), 2,50 – 2,27 (m, 2H). TR de CLEM = 1,09 min; *m/z* = 394,2 $(M+H)^+$.

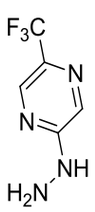
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,09 min, IEN+ [M+H] encontrado =394,2.

Ejemplo 200

WX MÉTODO T



(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamida

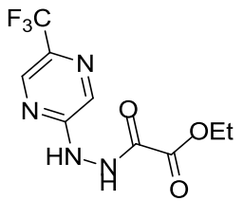


Etapa 1: 2-hidrazinil-5-(trifluorometil)pirazina

Una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (2,0 g, 11,0 mmol) en etanol (20 ml) se añadió hidrato de hidrazina (50 %, 2,2 g, 21,9 mmol). La mezcla se agitó a 45 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en

diclorometano) para proporcionar 2-hidrazinil-5-(trifluorometil)pirazina (1,2 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo: TR de CLEM = 1,393 min; *m/z* = 179,1 $(M+H)^+$.

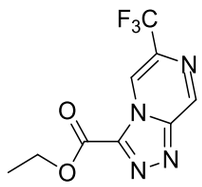
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,393 min, IEN+ [M+H] encontrado =179,1.



Etapa 2: 2-oxo-2-(2-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)hidrazinilo)acetato de etilo

A una solución de 2-hidrazinil-5-(trifluorometil)pirazina (1,1 g, 6,2 mmol) y trietilamina (937 mg, 9,26 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de etil oxalilo (1,0 g, 7,4 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 20 h y después se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 × 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 2-oxo-2-(2-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)hidrazinilo)acetato d etilo (1,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro: TR de CLEM = 1,511 min; *m/z* = 279,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,511 min, IEN+ [M+H] encontrado =279,1.

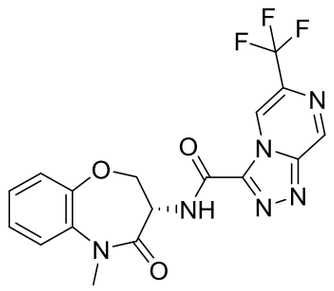


Etapa 3: 6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-oxo-2-(2-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)hidrazinilo)acetato de etilo (1,0 g, 3,6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (310 mg, 1,8 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 115 ºC durante 20 h. Después de enfriarse, la solución se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazina -3-carboxilato de etilo en bruto (600 mg, 64 %) en forma de un sólido de color rojo: TR de CLEM = 0,613 min; *m/z* = 261,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min)

tiempo de retención 0,613 min, IEN+ [M+H] encontrado =261,1.



Etapa 4:

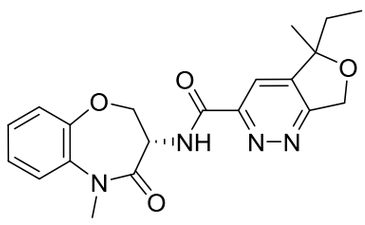
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamida

A una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol) y 6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo (61 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió trimetilaluminio (2,0 M, 0,78 ml, 1,56 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 15 h y después se inactivó mediante la adición de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (10 ml). Se continuó agitando durante 1 h y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamida (16 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 3H), 4,96 – 4,92 (m, 1H), 4,81 – 4,74 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). TR de CLEM = 0,830 min; *m/z* = 407,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,830 min, IEN+ [M+H] encontrado =407,0.

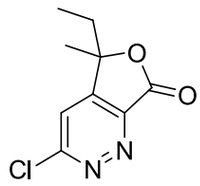
Ejemplo 201

WX MÉTODO Y



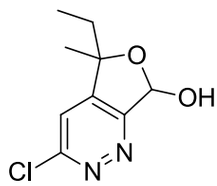
5-etil-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,

7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-3-carboxamida



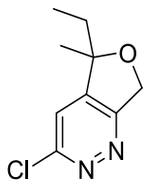
Etapa 1: 3-cloro-5-etil-5-metilfuro[3,4-c]piridazin-7(5H)-ona

A una solución de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (2,5 g, 15,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió diisopropilazanuro de litio (2,0 M, 19,7 ml, 39,4 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se añadió butan-2-ona (10,2 g, 141,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 ºC y se agitó durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-cloro-5-etil-5-metilfuro[3,4-c]piridazin-7(5H) -ona (300 mg, 9 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (s, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).



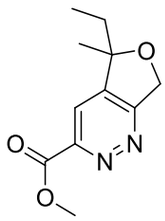
Etapa 2: 3-cloro-5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-7-ol

A una solución de 3-cloro-5-etil-5-metilfuro[3,4-c]piridazin-7(5H)-ona (300 mg, 1,41 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M, 2,82 ml, 2,82 mmol) a -70 ºC. Después de la adición, se continuó agitando a -70 ºC durante 2 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado . La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-cloro-5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-7-ol (250 mg, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 3: 3-cloro-5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazina

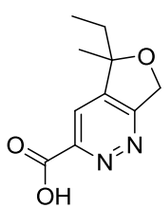
A una solución de 3-cloro-5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-7-ol (250 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió eterato trifluoruro de boro (826 mg, 5,82 mmol) a 0 ºC. Se continuó agitando durante 30 min a 0 ºC y después se añadió trietil silano (677 mg, 5,82 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h más a 25 ºC y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-cloro-5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c] piridazina (100 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 4:

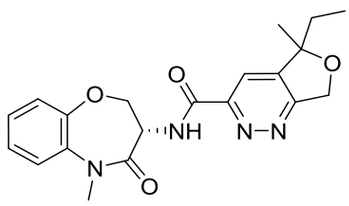
5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-cloro-5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazina (100 mg, 0,50 mmol), dicloruro de 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (37 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (255 mg, 2,52 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 80 ºC durante 4 h en una atmósfera de óxido de carbono (0,276 MPa). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro [3,4-c]piridazin-3-carboxilato de metilo (80 mg, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 5: ácido 5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-3- carboxilato de metilo (80 mg , 0,36 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (75,6 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente orgánico a presión reducida, la fase acuosa se acidificó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-3-carboxílico en bruto (60 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 6:

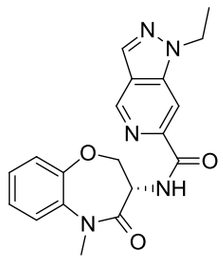
5-etil-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il) -5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-etil-5-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazin-3-carboxílico (60 mg, 0,29 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (66 mg, 0,34 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (66 mg, 0,34 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (46 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar 5-etil-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dih idrofuro[3,4-c]piridazin-3-carboxamida (44,4 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,72 – 4,67 (m, 1H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,90 – 1,78 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,74 – 0,71 (m, 3H). TR de CLEM = 0,831 min; *m/z* = 383,1 $(M+H)^+$.

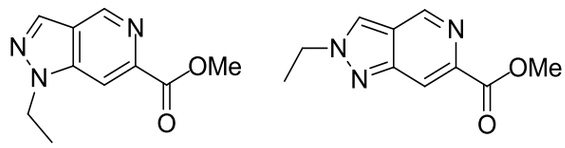
CLEM (acetonitrilo al 5- 95 % en agua + trifluoroacético al 0,03 %1,5 min) tiempo de retención 0,831 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 383,1.

Ejemplo 202

WX MÉTODO II



(S)-1-etil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida



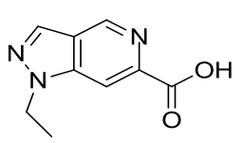
Etapa 1: 1-Etilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió carbonato potásico (702 mg, 5,06 mmol) y yodoetano (528 mg, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 ºC durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 7-37/amoniaco al 0,05 % en agua) para dar:

1-Etilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo (175 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). TR de CLEM = 1,185 min; *m/z* = 206,1 $(M+H)^+$.

2-Etilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo (110 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,61 – 4,54 (m, 2H), 3,88 (s, 3H). 1,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). TR de CLEM = 1,242 min; *m/z* = 206,1 $(M+H)^+$.

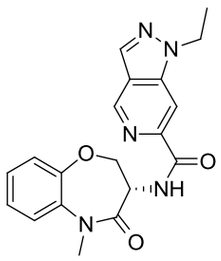
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + 0,04 % ácido fórmico durante 3 min) tiempo de retención 1,185 min, IEN+ [M+H] encontrado = 206,1, 1,242 min, IEN+ [M+H] encontrado = 206,1



Etapa 2: ácido 1-etilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxílico

Una mezcla de 1-etilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,24 mmol) e

hidrato de hidróxido de litio (29 mg, 1,22 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 18 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 1-etilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxílico en bruto (40 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



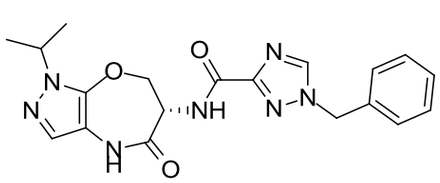
Etapa 3: (S)-1-etil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-etilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxílico (40 mg, 0,21 mmol), (3s)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (44 mg, 0,23 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (34 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)- N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (48 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/amoniaco al 0,05 % en agua), proporcionando (S)-1-etil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida (29,9 mg, 39,0 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 0,812 min; *m/z* = 366,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,812 min, IEN+ [M+H] encontrado = 366,1.

Ejemplo 203

WX MÉTODO EEEEEE



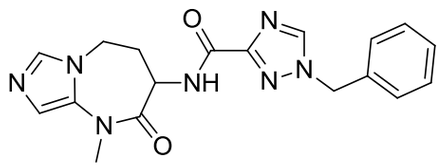
(S)-1-bencil-N-(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-1-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo [3,4-b][1.4]oxazepin-5(4H)-ona (27 mg, 0,13 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (27 mg, 0,13 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (21 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (30 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0 - 40 %/hidróxido de amonio al 0,1 % en agua) para proporcionar
(S)-1-bencil-N-(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (7 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,37 (s, 5H), 7,20 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 4,40 – 4,36 (m, 1H), 1,43 – 1,40 (m, 6H). TR de CLEM = 0,958 min; *m/z* = 396,2 $(M+H)^+$.

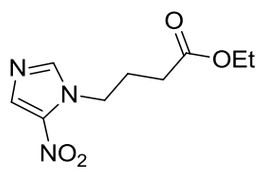
CLEM (acetonitrilo al 10- 80 % en agua + trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,958 min, IEN+ $[M + H]^+$ encontrado = 396,2.

Ejemplo 204

WX MÉTODO LLLLLL



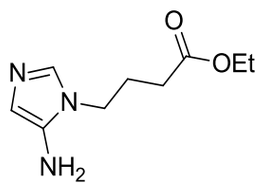
bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 4-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo

Una mezcla de 5-nitro-1*H*-imidazol (60,0 g, 530,0 mmol), 4-bromobutirato de etilo (109,0 g, 557,0 mmol) y carbonato potásico (146,0 g, 1,1 mol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se calentó a 120 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas

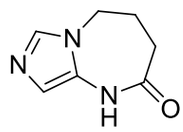
combinadas se lavaron con agua (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 4-(5-nitro-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo (7,0 g, 6 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 4-(5-amino-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo

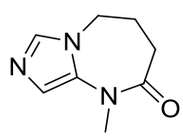
Una mezcla de 4-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo (7,0 g, 30,8 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (32,8 g, 30,8 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-amino-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo (4,0 g, 65 %) en forma de un aceite de color pardo: TR de CLEM = 1,25 min; *m/z* = 198,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,25 min, IEN+ [M+H] encontrado =198,2



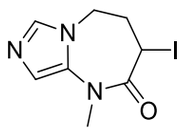
Etapa 3: 4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona

A una solución de 4-(5-amino-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo (500 mg, 2,5 mmol) en etanol (20 ml) se añadió etanolato sódico (863 mg, 12,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona (200 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H).



Etapa 4: 1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona

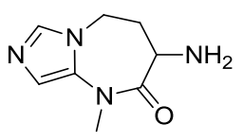
A una solución de 4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona (200 mg, 1,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato de cesio (431 mg, 1,32 mmol) y yodometano (175 mg, 1,23 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 3 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazo [1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona (100 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 5: 3-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona

A una solución de 1-metil-4,5-dihidro-3*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (100 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diamina (946 mg, 7,26 mmol) y yodotrimetilsilano (1,45 g, 7,26 mmol) a -15 ºC. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 1,5 h y después se añadió yodo (922 mg, 3,63 mmol). Se continuó agitando durante 3 h y la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de sulfito sódico (5 %, 5 ml). La solución se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 3-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona (10 mg, 6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: TR de CLEM = 1,34 min; *m/z* = 292,0 $(M+H)^+$.

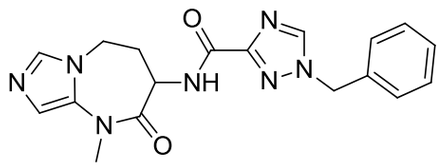
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,34 min, IEN+ [M+H] encontrado =292,0.



Etapa 6: 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona

A una solución de 3-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-2(3*H*)-ona (10,0 mg, 0,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidróxido de amonio (0,01 ml, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona (6 mg, 97 %)

en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 7:

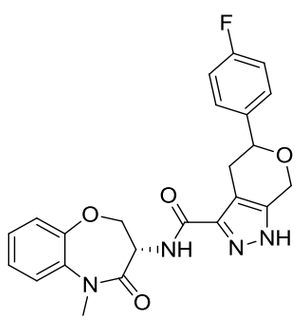
1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (6,8 mg, 0,03 mmol), 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona (6,0 mg, 0,03 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (7,7 mg, 0,04 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (5,4 mg, 0,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0-40/amoniaco al 0,1 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il) -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (1,8 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,85 – 4,59 (m, 1H), 4,45 – 4,39 (m, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,20 – 2,15 (m, 1H). TR de CLEM = 1,67 min; *m/z* = 366,1 $(M+H)^+$.

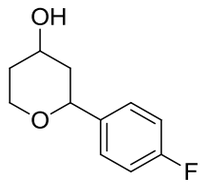
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,67 min, IEN+ [M+H] encontrado =366,1.

Ejemplo 205

WX MÉTODO I

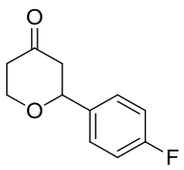


5-(4-fluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



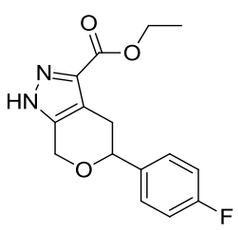
Etapa 1: 2-(4-fluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol

Una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (10,0 g, 86,0 mmol) y but-3-en-1-ol (11,6 g, 161,2 mmol) en ácido sulfúrico al 20 % (100 ml) se agitó a 80 ºC durante 12 h. La mezcla se enfrió y después se ajustó a pH = 9 mediante adición lenta de bicarbonato sódico acuoso al 20 %. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 20 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-fluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol (9,5 g, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 2-(4-fluorofenilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona

A una solución de 2-(4-fluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol (9,5 g, 48,4 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió en porciones clorocromato de piridinio (12,0 g, 55,7 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó durante 18 h a 25 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-fluorofenilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (7,2 g, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, , que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

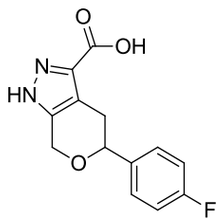


Etapa 3:

5-(4-fluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-(4-fluorofenilo) dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,00 g, 10,3 mmol) se

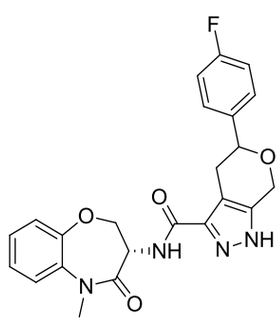
añadió pirrolidina (37 mg, 0,5 mmol) y diazoacetato de etilo (0,59 g, 5,2 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a 25 ºC y después se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(4-fluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3- carboxilato de etilo (130 mg, 4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,39 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,11 – 5,07 (m, 1H), 4,92 – 4,89 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,17 – 3,13 (m, 1H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).



Etapa 4:

ácido 5-(4-fluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(4-fluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3- carboxilato de etilo (170 mg, 0,59 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (140 mg, 5,86 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 12 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-(4-fluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano [3,4-c]pirazol-3-carboxílico en bruto (70 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 4,92 – 4,88 (m, 1H), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,66 – 4,62 (m, 1H), 3,11 – 3,06 (m, 1H), 2,71 – 2,64 (m, 1H).



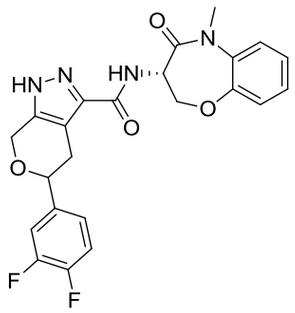
Etapa 5: 5-(4-fluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-(4-fluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (35 mg, 0,13 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (22 mg, 0,16 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (26 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (28 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetiformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 13 al 43 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 5-(4-fluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (41 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 – 7,38 (m, 3H), 7,30 – 7,28 (m, 3H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 4,98 – 4,93 (m, 2H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,61 – 4,58 (m, 2H), 4,57 – 4,33 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,13 – 3,08 (m, 1H), 2,80 – 2,74 (m, 1H). TR de CLEM = 1,12 min; *m/z* = 437,2$(M+H)^+$.

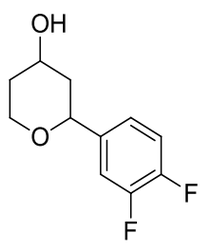
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,12 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 437,2.

Ejemplo 206

WX Método J



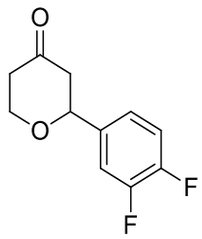
5-(3,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



Etapa 1: 2-(3,4-difluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol

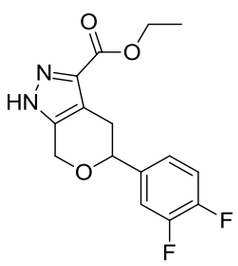
Una mezcla de 3,4-difluorobenzaldehído (10,0 g, 70,4 mmol) y but-3-en-1-ol (5,1 g, 70,4 mmol) en ácido sulfúrico 20 % (20 ml) se agitó a 80 ºC durante 12 h. La mezcla se

enfrió y después se ajustó a pH = 9 mediante adición lenta de bicarbonato sódico acuoso al 20 %. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(3,4-difluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol (9,2 g, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 – 7,04 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 4,13 – 4,09 (m, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,51 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,37 (s a, 1H), 2,10 – 2,07 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,43 – 1,35 (m, 1H).



Etapa 2: 2-(3,4-difluorofenilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona

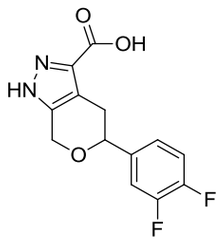
A una solución de 2-(3,4-difluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol (9,2 g, 43,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió en porciones clorocromato de piridinio (11,1 g, 51,5 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó durante 18 h a 25 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo), proporcionando 2-(3,4-difluorofenilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (6,5 g, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 – 7,44 (m, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 4,87 – 4,84 (m, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 2,73 – 2,61 (m, 2H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,42 – 2,38 (m, 1H).



Etapa 3: 5-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

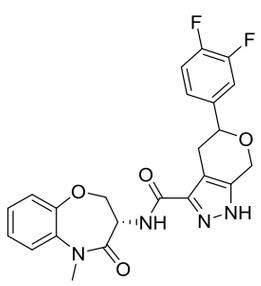
A una solución de 2-(3,4-difluorofenilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,0 g, 9,4 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) se añadió pirrolidina (34 mg, 0,5 mmol) y diazoacetato de

etilo (538 mg, 4,7 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a 25 ºC y después se diluyó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 35 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(3,4-difluorofenilo) -1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (180 mg, 6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 – 7,27 (m, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 2H), 5,12 – 5,08 (m, 1H), 4,92 – 4,88 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,17 – 3,12 (m, 1H), 2,91 – 2,80 (m, 1H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).



Etapa 4: ácido 5-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (180 mg, 0,58 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (139 mg, 5,80 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 12 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-(3,4-difluorofenilo)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (60 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 – 7,45 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 5,00 – 4,96 (m, 1H), 4,88 – 4,85 (m, 1H), 4,72 – 4,70 (m, 1H), 3,18 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,75 – 2,68 (m, 1H).



Step5: 5-(3,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

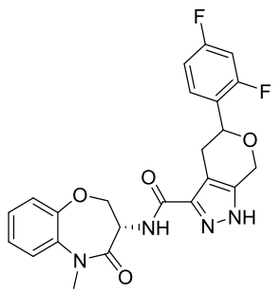
Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (20 mg, 0,11 mmol), ácido

5-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (30 mg, 0,11 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (17 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (23 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetiformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 13 al 43 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 5-(3,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo -2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (27 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 – 7,21 (m, 7H), 5,00 – 4,95 (m, 2H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 2H), 4,37 – 4,33 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,16 – 3,12 (m, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H). TR de CLEM = 1,15 min; *m/z* = 455,2 $(M+H)^+$.

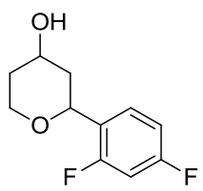
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,15 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 455,2.

Ejemplo 207

WX MÉTODO K



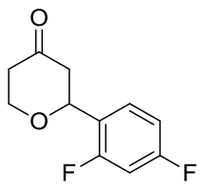
5-(2,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



Etapa 1: 2-(2,4-difluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol

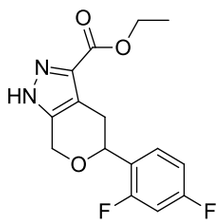
Una mezcla de 2,4-difluorobenzaldehído (10,0 g, 70,4 mmol) y but-3-en-1-ol (5,1 g, 70,4 mmol) en ácido sulfúrico al 20 % (20 ml) se agitó a 80 ºC durante 12 h. La mezcla se enfrió y después se ajustó a pH = 9 mediante adición lenta de bicarbonato sódico acuoso al 20 %. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2,4-difluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol (9,2 g, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 – 7,38 (m, 1H), 6,84 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 – 6,71 (m, 1H), 4,55 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 1H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,55 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H).



Etapa 2: 2-(2,4-difluorofenilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona

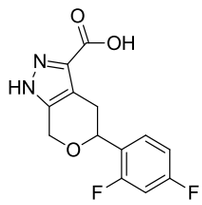
A una solución de 2-(2,4-difluorofenilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol (5,0 g, 23,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió en porciones clorocromato de piridinio (6,5 g, 28,0 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó durante 18 h a 25 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo), proporcionando 2-(2,4-difluorofenilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (3,3 g, 66 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 – 7,09 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,59 – 4,56 (m, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 2,72 – 2,59 (m, 2H), 2,54 – 2,38 (m, 2H).



Etapa 3: etilo 5-(2,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato

A una solución de 2-(2,4-difluorofenilo) dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,5 g, 11,8 mmol) en dimetilsulfóxido (12 ml) se añadió pirrolidina (84 mg, 1,2 mmol) y diazoacetato de etilo (1,3 g, 11,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a 25 ºC y después se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(2,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato

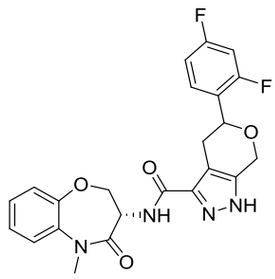
de etilo (185 mg, 5 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 – 7,50 (m, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 1H), 5,11 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,93 – 4,85 (m, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,19 – 3,14 (m, 1H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



Etapa 4:

ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(2,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (160 mg, 0,52 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (124 mg, 5,20 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 12 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico en bruto (75 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Step5:

5-(2,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

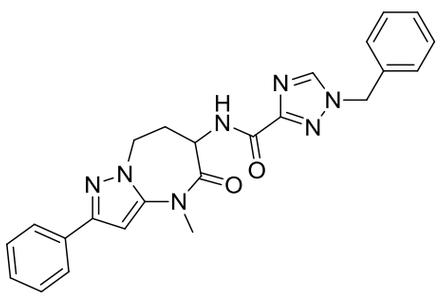
Una mezcla de ácido 5-(2,4-difluorofenil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (30 mg, 0,11 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (17 mg, 0,13 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (21 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (23 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC

(acetonitrilo del 13 al 43 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 5-(2,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (11 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 – 7,21 (m, 6H), 6,97 – 6,94 (m, 1H), 4,99 – 4,86 (m, 3H), 4,60 – 4,58 (m, 2H), 4,40– 4,36 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,16 – 3,08 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H). TR de CLEM = 1,14 min; *m/z* = 455,2 $(M+H)^+$.

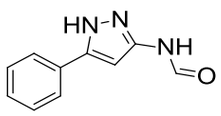
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,14 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 455,2.

Ejemplo 208

WX Método RRRR



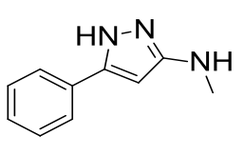
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)formamida

Una mezcla de 5-fenil-1H-pirazol-3-amina (2,5 g, 15,7 mmol) y ácido fórmico (10 ml, 15,71 mmol) se agitó a 110 ºC en un recipiente cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua (50 ml) para dar N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)formamida en bruto (2,7 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,149 min; *m/z* = 187,9 $(M+H)^+$.

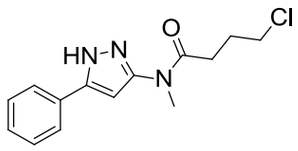
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,149 min, IEN+ [M+H] encontrado = 187,9.



Etapa 2: N-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-amina

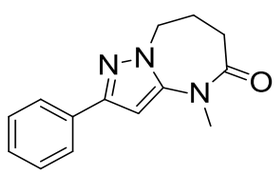
A una solución de N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)formamida (2,1 g, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió borano (1,0 M, 45,0 ml, 45,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC en durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de metanol (30 ml) y ácido clorhídrico (10 %, 5 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 ºC durante 30 min y después se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso (10 %). Después, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar N-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-amina (1,9 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,52 min; *m/z* = 173,8 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,52 min, IEN+ [M+H] encontrado = 173,8.



Etapa 3: 4-cloro-N-metil-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)butanamida

Una mezcla de N-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-amina (1,9 g, 11,6 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoílo (5,2 ml, 46,2 mmol) se agitó a 60 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 4-cloro-N-metil-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)butanamida (2,3 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco, usado como tal en la siguiente etapa.

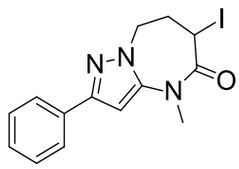


Etapa 4: 4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 4-cloro-N-metil-N-(3-fenil-1H-pirazol-5-il) butanamida (2,1 g, 7,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato de cesio (4,9 g, 15,1 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar

4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (1,8 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,66 min; *m/z* = 241,8 $(M+H)^+$.

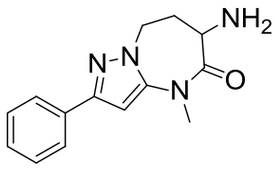
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,66 min, IEN+ [M+H] encontrado = 241,8.



Etapa 5: 6-yodo-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin -5-ona (1,6 g, 6,6 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se añadió N^1,N^1,N^3,N^3-tetrametilpropano-1,3-diamina (10,4 g, 79,6 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (15,9 g, 79,6 mmol) a -15 ºC. La solución resultante se agitó 2 h a -15 ºC y se añadió en una porción yodo (10 g, 39,80 mmol). Después de agitarse durante 2 h a -15 ºC, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bisulfito sódico saturado (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 6-yodo-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (1,3 g, 55,0 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 4,71 - 4,67 (m, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,85 - 2,82 (m, 1H). TR de CLEM = 0,71 min; *m/z* = 367,8 $(M+H)^+$.

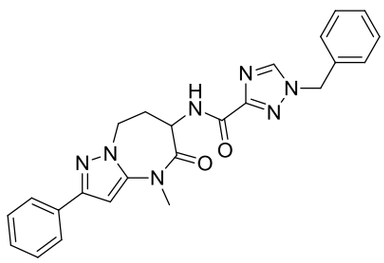
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,71 min, IEN+ [M+H] encontrado = 367,8.



Etapa 6: 6-amino-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5(6H)-ona

Una solución de 6-yodo-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin -5(6H)-ona (550 mg, 1,5 mmol) e hidróxido de amonio (2 ml, 2,25 mmol, 36 %) en

N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 100 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 3 % en diclorometano) para dar 6-amino-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H) -ona (200 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 1H),3,52 - 3,49 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 1,95 - 1,91 (m, 1H).



Etapa 7:

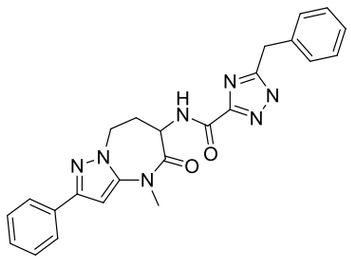
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona ácido (30 mg, 0,12 mmol), 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (24 mg, 0,12 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 33 % al 63 %, 0,05 % hidróxido de amonio en agua**)** para dar 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (16 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8,57 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,45 – 7,35 (m, 8 H), 6,71 (s, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 4,67 – 4,32 (m, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 2,97 – 2,88 (m, 1 H), 2,38 – 2,29 (m, 1 H). TR de CLEM = 0,71 min; *m/z* = 442,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,71 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,0.

Ejemplo 209

WX MÉTODO SSSS



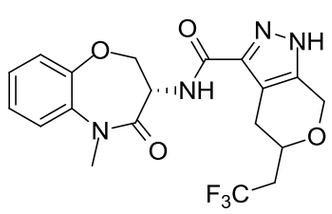
5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (24 mg, 0,12 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (45 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 27 % al 57 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (4 mg, 7,3 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,45 – 7,30 (m, 8 H), 6,71 (s, 1 H), 4,64 – 4,34 (m, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 2,93 – 2,87 (m, 1 H), 2,33 – 2,31 (m, 1 H). TR de CLEM = 0,69 min; *m/z* = 442,0 $(M+H)^+$.

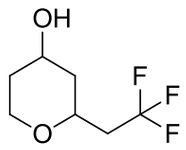
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,69 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,0.

Ejemplo 210

WX Método H

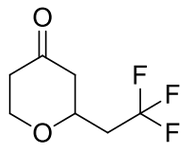


N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida



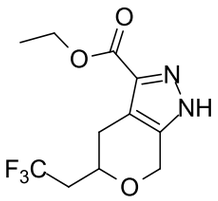
Etapa 1: 2-(2,2,2-trifluoroetilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol

A una mezcla en agitación de 3,3,3-trifluoropropanal (5,0 g, 44,6 mmol) y 3-buten-1-ol (4,8 g, 66,9 mmol) se añadió ácido sulfúrico al 20 % (5 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 3 h. Después de enfriarse, la mezcla se ajustó a pH = 9 mediante adición lenta de $NaHCO_3$. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el 2-(2,2,2-trifluoroetilo) tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,7 g, 20 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 2-(2,2,2-trifluoroetilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona

A una suspensión del 2-(2,2,2-trifluoroetilo)tetrahidro-2H-piran-4-ol (200 mg, 1,1 mmol) y tamices moleculares (4Å) en diclorometano (10 ml) se añadió en porciones clorocromato de piridinio (281 mg, 1,3 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 10 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2,2,2-trifluoroetilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona en forma de un aceite incoloro (136 mg, 64 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

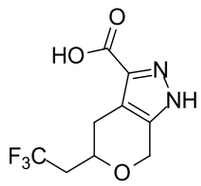


Etapa 3: 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidropirano [3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución en agitación de 2-(2,2,2-trifluoroetilo)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (100 mg, 0,55 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se añadió pirrolidina (6 mg,

0,08 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 15 min, después se añadió diazoacetato de etilo (125 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 15 h y después se vertió en agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 10 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidropirano [3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color pardo (50 mg, 31 %): TR de CLEM = 0,796 min; *m/z* = 278,9 $(M+H)^+$.

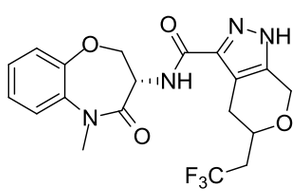
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,796 min, IEN+ [M+H] encontrado = 278,9.



Etapa 4: ácido 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidro pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,18 mmol) e hidróxido potásico (20 mg, 0,36 mmol) en etanol (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 24 h. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se ajustó a pH = 2 mediante la adición de ácido clorhídrico (2,0 M). El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida, proporcionando ácido 5-(2,2,2-trifluoroetil) -1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (40 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo: TR de CLEM = 0,787 min; *m/z* = 251,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,787 min, IEN+ [M+H] encontrado = 251,1.



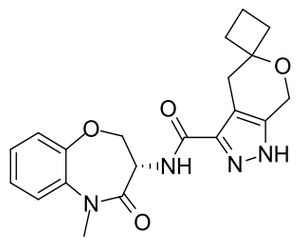
Etapa 5: N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (43 mg, 0,24 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (32 mg, 0,24 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (31 mg, 0,16 mmol) y ácido 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (40 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 % / 0,05 % NH_4OH en agua) para proporcionar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] -5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (6,2 mg, 9 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,05 – 8,02 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 3H), 4,84 (m, 2H), 4,71 – 4,54 (m, 1H), 4,43 – 4,42 (m, 1H), 4,42 – 4,40 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,31 (s. 3H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,67 – 2,63 (m. 2H), 2,61 – 2,50 (m, 1H). TR de CLEM = 1,063 min; *m/z* = 425,2 $(M+H)^+$.

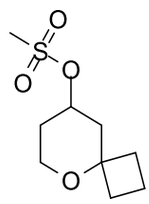
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,063 min, IEN+ [M+H] encontrado = 425,2.

Ejemplo 211

WX Método M



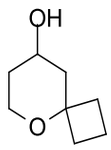
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4',7'-dihidro-1' H-espiro[ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol]-3'-carboxamida



Etapa 1: metanosulfonato de 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ilo

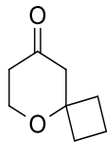
A una mezcla de ciclobutanona (6,0 g, 85,6 mmol) y 3-buten-1-ol (6,2 g, 85,6 mmol) se añadió ácido metanosulfónico (17,3 g, 179,8 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC

durante 15 h y después se ajustó a pH = 9 mediante la adición de saturado bicarbonato sódico acuoso. La solución resultante se extrajo con diclorometano (4 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo), proporcionando metanosulfonato de 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ilo (17,4 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,87 – 4,80 (m, 1H), 3,84 – 3,78 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 2,04 – 1,98 (m, 4H), 1,82 – 1,65 (m, 4H).



Etapa 2: 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ol

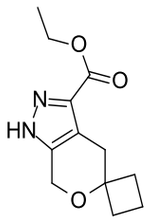
A una solución de metanosulfonato de 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ilo (22,0 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M, 50 ml, 150 mmol) a 0ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25ºC durante 20 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (5 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 20 al 30 % en éter de petróleo), proporcionando 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ol (12,9 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,45 – 3,38 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 4H), 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,52 – 1,35 (m, 2H).



Etapa 3: 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ol

A una solución de 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ol (12,9 g, 90,5 mmol) en diclorometano (240 ml) se añadió en porciones clorocromato de piridinio (23,4 g, 108,6 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó durante 16 h a 25 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo), proporcionando 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ona (11,5 g, 91 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,87 – 3,84 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,39 – 2,36 (m,

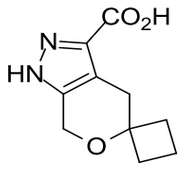
2H), 2,17 – 2,09 (m, 2H), 1,98 – 1,92 (m, 2H), 1,82 – 1,74 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 1H).



Etapa 4:

4',7'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol]-3'-carboxilato de etilo

A una solución en agitación de 5-oxaespiro[3.5]nonan-8-ona (4,9 g, 35,1 mmol) en dimetilsulfóxido (40 ml) se añadió pirrolidina (120 mg, 1,8 mmol), seguido de diazoacetato de etilo (2,0 g, 17,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y después se vertió en agua (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar
4',7'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol]-3'-carboxilato de etilo (0,80 g, 19 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,79 (s, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 3H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,43 – 1,40 (m, 3H).

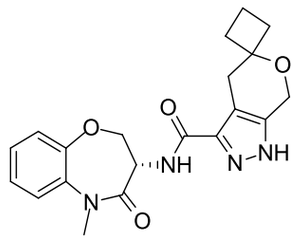


Etapa 5: ácido 4',7'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol] -3'-carboxílico

Una mezcla de 4',7'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol] -3'-carboxilato de etilo (50 mg, 0,21 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (76 mg, 3,2 mmol)) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 20 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4',7'-dihidro-1'H-espiro [ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol]-3'-carboxílico en bruto (49 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,539 min; *m/z* = 208,8 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante

1,5 min) tiempo de retención 0,539 min, IEN+ [M+H] encontrado = 208,8.



Etapa 6:

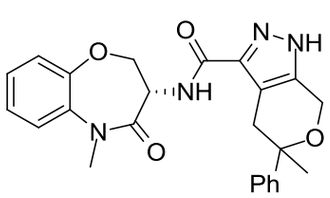
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4',7'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol]-3'-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (30 mg, 0,16 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (31 mg, 0,23 mmol), ácido 4',7'-dihidro -1'H-espiro[ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol]-3'-carboxílico (49 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (44 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25ºC durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua), proporcionando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4',7'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,5'-pirano[3,4-c]pirazol]-3'-carboxamida (16,9 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,12 – 2,05 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 4H). TR de CLEM = 1,021 min; m/z = 383,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,021 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 383,2.

Ejemplo 212

WX Método DDDDDD



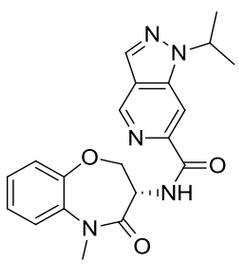
5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-metil-5-fenil-4,7-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (42 mg, 0,16 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (31 mg, 0,16 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (44 mg, 0,33 mmol). después se agitó clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (62 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 48-78 con ácido fórmico al 0,05 % en agua) para proporcionar 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida (25 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 – 7,23 (m, 9H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,73 – 4,69 (m, 1H), 4,61 – 4,59 (m, 1H), 4,39 – 4,35 (m, 2H), 3,53- 3,48 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 1,51 (s, 3H). TR de CLEM = 3,37 min; *m/z* = 433,4 $(M+H)^+$.

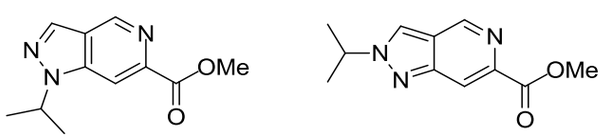
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 7,0 min) tiempo de retención 3,37 min, IEN+ [M+H] encontrado =433,4.

Ejemplo 213

WX MÉTODO JJ



(S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida



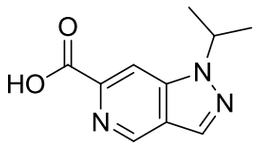
Etapa 1: 1-Isopropilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (702 mg, 5,08 mmol) y 2-yodopropano (576 mg, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45ºC durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 12-42/amoniaco al 0,05 % en agua) para dar:

1-isopropilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo (150 mg, 40,4 %) en forma de

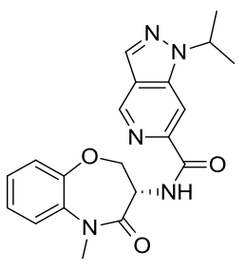
un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,48 – 8,43 (m, 2H), 5,27 – 5,16 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

2-isopropilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo (70 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,02 – 4,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H).



Etapa 2: ácido 1-isopropilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxílico

Una mezcla de 1-isopropilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,23 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (27 mg, 1,14 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 18 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 1-isopropilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxílico (40 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3:
(S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-isopropilpirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxílico (40 mg, 0,19 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (41 mg, 0,21 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (32 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (45 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 36-66 %/amoniaco al 0,05 % en agua), proporcionando (S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida (32,7 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1 H), 7,37 – 7,24 (m, 3 H), 5,23 – 5,11 (m, 1H), 4,97 – 4,87

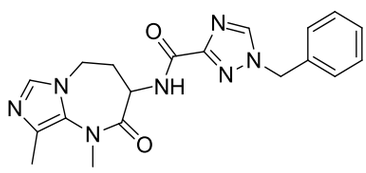
(m, 1H), 4,89 – 4,49 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,52 – 1,41 (m, 6H). TR de CLEM = 0,834 min; *m/z* = 380. 0(M+H)$^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,834 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,0.

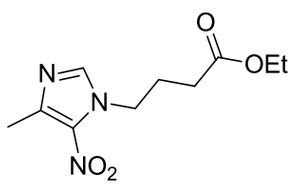
El **Ejemplo 214** se omite.

Ejemplo 215

WX Método MMMMMM

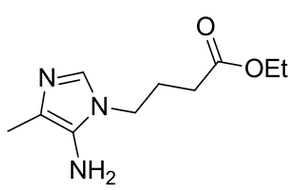


1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 4-(4-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo

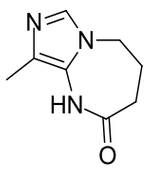
Una mezcla de 5-metil-4-nitro-1*H*-imidazol (58,0 g, 456,0 mmol), 4-bromobutirato de etilo (107,0 g, 548,0 mmol) y carbonato potásico (75,7 g, 548,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se agitó a 120 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo (33,6 g, 30 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa según estaba.



Etapa 2: 4-(5-amino-4-metil-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo

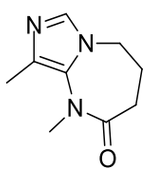
Una mezcla de 4-(4-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)butanoato de etilo (33,6 g, 139,0 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (11,9 g, 11,2 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 l) se hidrogenó (0,345 MPa) a 25 ºC durante 24 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-amino-4-metil-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo (33,4 g, 79 %) en forma de un aceite de color negro. TR de CLEM = 1,366 min; *m/z* = 212,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,366 min, IEN+ [M+H] encontrado = 212,2.



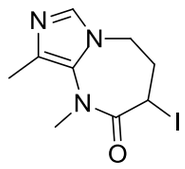
Etapa 3: 9-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona

Una mezcla de 4-(5-amino-4-metil-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo (30,0 g, 142,0 mmol) y etóxido sódico (48,3 g, 710,0 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a 25ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 9-metil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-2(3*H*)-ona (8,0 g, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 4: 1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

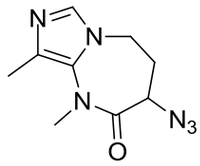
A una solución de 9-metil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (2,0 g, 12,1 mmol) y carbonato de cesio (3,9 g, 12,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió yoduro de metilo (1,72 g, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 1,9-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona (1,0 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 5: 3-yodo-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 1,9-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona (100 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diamina (872 mg, 6,7 mmol) y yodotrimetilsilano (1,3 g, 6,7 mmol) a -15 ºC. La mezcla se agitó a -15ºC durante 1,5 h y después se añadió en una porción yodo (849 mg, 3,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 3-yodo-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (120 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. TR de CLEM = 1,44 min; *m/z* = 306,0 $(M+H)^+$.

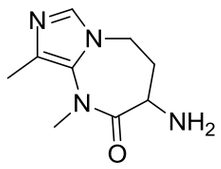
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,1 % durante 3 min) tiempo de retención 1,44 min, IEN+ [M+H] encontrado =306,0.



Etapa 6: 3-azido-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona

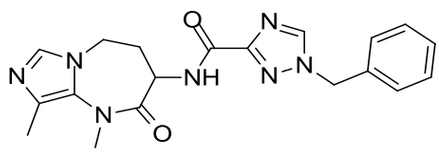
A una solución de 3-yodo-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (120 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió azida sódica (35 mg, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h y se diluyó con agua enfriada con hielo (5 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 3-azido-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (80 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. TR de CLEM = 1,29 min; *m/z* = 221,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,29 min, IEN+ [M+H] encontrado =221,1



Etapa 7: 3-amino-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3*H*)-ona

Una mezcla de 3-azido-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-2(3*H*)-ona (80 mg, 0,36 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (386 mg, 0,36 mmol) en metanol (20 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (60 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



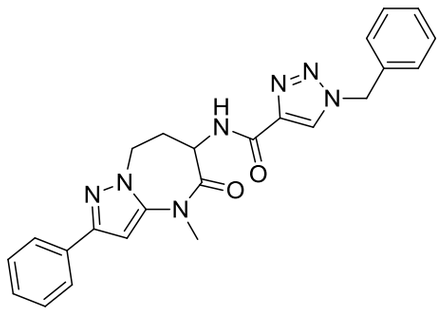
Etapa 8: 1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a] [1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (20 mg, 0,1 mmol), 3-amino-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (19 mg, 0,1 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,12 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 30 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 10-40/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo [1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (7,2 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 5H), 5,47 (s, 2H), 4,87 – 4,54 (m, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 1H). TR de CLEM = 0,91 min; *m/z* = 380,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,91 min, IEN+ [M+H] encontrado =380,3.

Ejemplo 216

WX Método TTTT



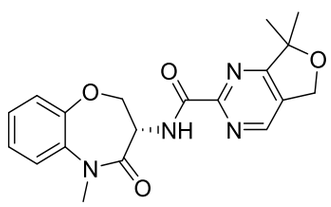
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 1-benciltriazol-4-carboxílico (24 mg, 0,12 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (45 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 35 % al 65 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (8 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 – 7,92 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 7,2, 2 H), 7,44 – 7,28 (m, 8 H), 6,41 (s, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 4,81 – 4,76 (m, 1 H), 4,55 – 4,49 (m, 1 H), 4,25 – 4,20 (m, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 3,16 – 3,09 (m, 1 H), 2,16 – 2,08 (m, 1 H). TR de CLEM = 0,72 min; m/z = 442,0 $(M+H)^+$.

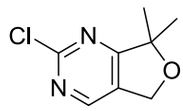
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,72 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,0.

Ejemplo 217

WX MÉTODO CC



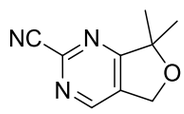
(S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Etapa 1: 2-cloro-7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidina

Una mezcla de 2,4-dicloro-7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidina (500 mg, 2,28 mmol) y cinc (448 mg, 6,85 mmol) en agua (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (3 × 15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidina (150 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,54 min; *m/z* = 185,1 $(M+H)^+$.

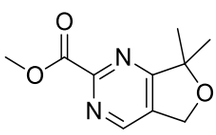
CLEM (5 - 95 % acetonitrilo en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 1,54/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 185,1.



Etapa 2: 7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo

Una mezcla de 2-cloro-7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidina (150 mg, 0,81 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (18 mg, 0,16 mmol) y cianuro sódico (40 mg, 0,81 mmol) en dimetilsulfóxido (8 ml) y agua (8 ml) se añadió con agitación a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (3 × 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo (80 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,54 min; *m/z* = 175,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 5 - 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,54/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 175,9.

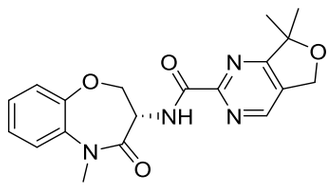


Etapa 3: 7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo

Una solución de 7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo (80 mg, 0,46 mmol) en metanol (2 ml) se añadió cloruro de acetilo (72 mg, 0,91 mmol) a 0 ºC. La mezcla

resultante se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, Fr = 0,4) para proporcionar 7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidina -2-carboxilato de metilo (12 mg, 13 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,65 min; *m/z* = 209,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 10 - 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 0,65/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 209,1.



Etapa 4:

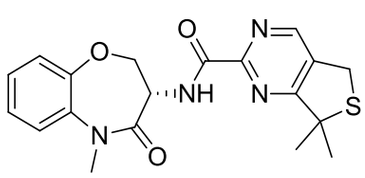
(S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

A una solución de 7,7-dimetil-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (12 mg, 0,06 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (12 mg, 0,06 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió trimetilaluminio (2,0 M, 0,17 ml, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 27 - 57/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihid rofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (4 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,47 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,27 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,06 – 5,04 (m, 1H), 4,69 – 4,68 (m, 1H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). TR de CLEM = 1,53 min; *m/z* = 369,1 $(M+H)^+$.

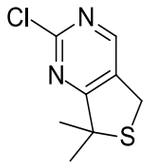
CLEM (acetonitrilo al 10 - 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,53/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 369,1.

Ejemplo 218

WX MÉTODO P

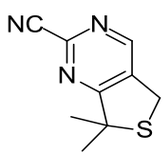


(**S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il) -5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida**



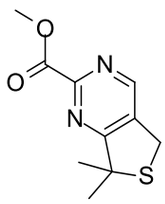
Etapa 1: 2-cloro-7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina

Una mezcla de 2,4-dicloro-7,7-dimetil-5H-tieno[3,4-d]pirimidina (1,0 g, 4,3 mmol) y cinc (0,8 g, 12,8 mmol) en agua (20 ml) se calentó a 100 ºC durante 12 h. Después de enfriarse, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (400 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, METHANOL-d_4) δ 8,60 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,69 (s, 6H).



Etapa 2: 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo

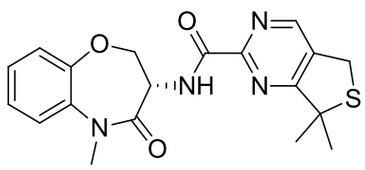
A una solución de 2-cloro-7,7-dimetil-5H-tieno[3,4-d]pirimidina (250 mg, 1,25 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y agua (10 ml) se añadió cianuro sódico (122 mg, 2,49 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (28 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 12 h y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 × 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo (150 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco, usado según estaba en la siguiente etapa.



Etapa 3: 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo

A una solución de 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo (40 mg, 0,18 mmol) en metanol (3 ml) se añadió cloruro de acetilo (140 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2- carboxilato de metilo en bruto (38 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,5 min; *m/z* = 224,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 5- 95 % en agua + trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,600 min, IEN+ [M + H]+ encontrado = 224,9



Etapa 4:

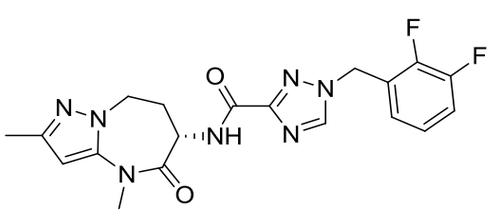
(S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

A una solución de 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno [3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (38 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (36 mg, 0,19 mmol) y trimetilaluminio (2,0 M, 0,5 ml, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 12 h y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/FA al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihid rotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (2,1 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 2H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,71 (s, 6H). TR de CLEM = 1,065 min; *m/z* = 385,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 10- 80 % en agua + trifluoroacético al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,065 min, IEN+ [M + H]+ encontrado = 385,2

Ejemplo 219

WX Método QQ



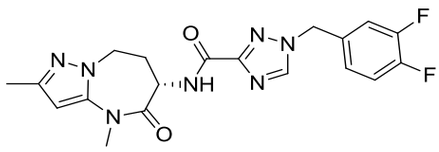
(S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (37 mg, 0,15 mmol), (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,10 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (21 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (30 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (15,5 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,34 – 4,23 (m, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). TR de CLEM = 1,143 min; *m/z* = 416,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,143 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 416,3

Ejemplo 220

WX Método RR



(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

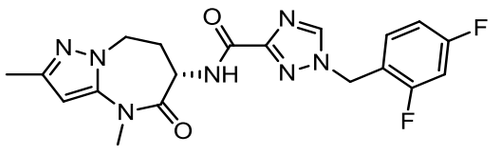
Una mezcla de ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (37 mg, 0,15 mmol), (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,10 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (21 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (30 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 23 - 53 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (18,1 mg, 41 %)

en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,19 – 7,17 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). TR de CLEM = 1,158 min; m/z = 416,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,158 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 416,3.

Ejemplo 221

WX Método WW



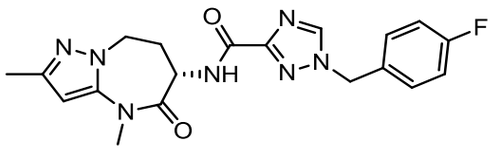
(S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4- triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (30 mg, 0,12 mmol), (6R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3] diazepin-5-ona (20 mg, 0,10 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (21 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (28 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 20 - 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro -4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (32 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1 H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,85 – 2,83 (m, 1H), 2,25 – 2,24 (m, 4H). TR de CLEM = 0,760 min; m/z = 416,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,760 min, IEN+ [M+H] encontrado =416,1

Ejemplo 222

WX Método XX



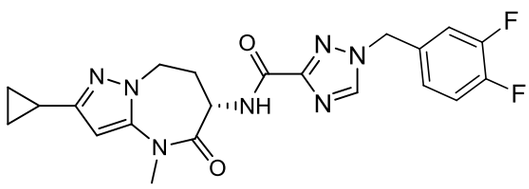
(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (27 mg, 0,12 mmol), (6R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,10 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (21 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (28 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 20 - 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (31,4 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 4H). TR de CLEM = 3,87 min; *m/z* = 424,1 $(M+H)^+$.

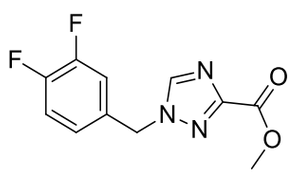
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,745 min, IEN+ [M+H] encontrado =398,0.

Ejemplo 223

WX Método AAAA

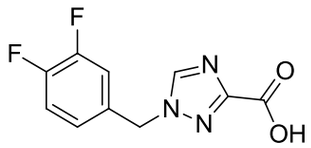


(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



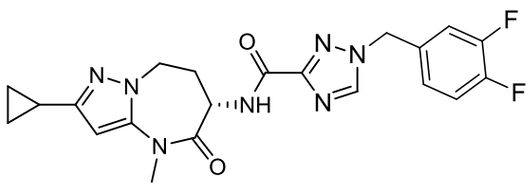
Etapa 1: 1-[(3, 4-Difluorofenilo) metil]-1, 2, 4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 78,7 mmol) y carbonato potásico (21,8 g, 157,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió gota a gota cloruro de 3,4-difluorobencilo (19,6 g, 94,4 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-[(3, 4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (6,7 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa según estaba.



Etapa 2: ácido 1-[(3, 4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,9 mmol) e hidróxido potásico (886 mg, 15,8 mmol) en etanol (40 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (20 ml). La solución acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 25 ml) y se secó al vacío para proporcionar ácido 1-[(3, 4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (1,6 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1 H), 7,36 - 7,21 (m, 3H), 5,47 (s, 2 H).



(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

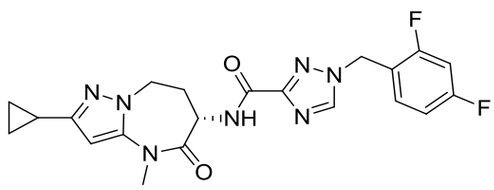
Una mezcla de ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol), (6S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC

(acetonitrilo 17-47/0,05 % HCl en agua) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3 - carboxamida (26 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,71 – 4,67 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,88 – 2,86 (m, 1H), 2,40 – 2,38 (m, 1H), 1,12 – 1,11 (m, 2H), 0,90 – 0,88 (m, 2H). TR de CLEM = 1,02 min; *m/z* = 442,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,02 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,2.

Ejemplo 224

WX Método EEEE



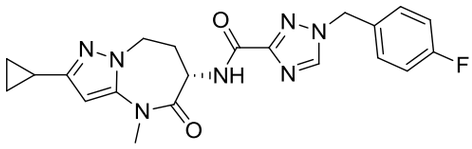
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol), (6S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,14 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3] triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 27-57 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (27,9 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,52 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,25 – 2,23 (m, 1H), 1,92 – 1,89 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H). TR de CLEM = 0,79 min; *m/z* = 442,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+ [M+H] encontrado =442,1.

Ejemplo 225

WX Método GGGG



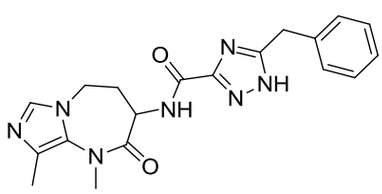
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (24 mg, 0,11 mmol), (6S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3] diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 27-57 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro- 4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (29,9 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,51 – 4,47 (m, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,24 – 2,21 (m, 1H), 1,90 – 1,85 (m, 1H), 0,92 – 0,90 (m, 2H), 0,72 – 0,70 (m, 2H). TR de CLEM = 0,78 min; *m/z* = 424,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,78 min, IEN+ [M+H] encontrado =424,1

Ejemplo 226

WX Método NNNNNN



5-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

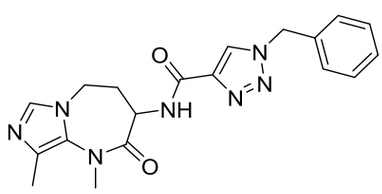
Una mezcla de ácido 5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (21 mg, 0,10 mmol), 3-amino-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (20 mg,

0,10 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,12 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (17 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 10-40/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 5-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (2,4 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 5H), 4,57 – 4,55 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 4,18 – 4,16 (m, 2H), 3,97 – 3,91 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 – 2,07 (m, 1H). TR de CLEM = 0,84 min; *m/z* = 380,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 0 - 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,84/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 227

WX Método OOOOOO



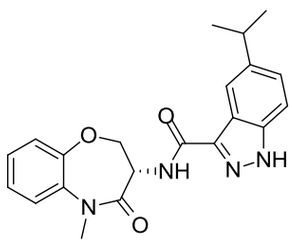
1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (21 mg, 0,10 mmol), 3-amino-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona (20 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,12 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (17 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 15 - 45/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (7 mg, 18 %), en forma de un sólido de color blanco.: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,55 (s, 1H),7,40 – 7,33 (m, 5H), 5,64 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,37 – 4,32 (m, 1H), 3,97 – 3,92 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 – 2,12 (m, 1H). TR de CLEM = 0,94 min; *m/z* = 380,1 $(M+H)^+$.

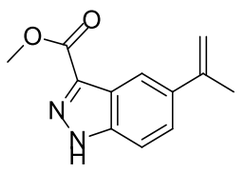
CLEM (acetonitrilo al 0 - 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,05 % durante 2 min) tiempo de retención 0,94/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,1.

Ejemplo 228

WX Método KK



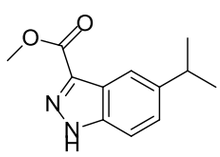
(S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



Etapa 1： 5-isopropenil-1 h-indazol-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-1 h-indazol-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,56 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (114 mg, 0,16 mmol), carbonato de cesio (1000 mg, 3,14 mmol) y isopropeniltrifluoroborato potásico (348 mg, 2,36 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se calentó a 120 ºC durante 1 h en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar metilo 5-isopropenil-1 h-indazol-3-carboxilato (175 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 3,173 min; *m/z* = 216,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % 7 min) tiempo de retención 3,173 min, IEN+ [M+H] encontrado = 216,9.

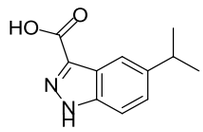


Etapa 2: 5-Isopropil-1 h-indazol-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-isopropenil-1 h-indazol-3-carboxilato de metilo (70 mg, 0,32 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (35 mg, 0,32 mmol) en metanol (5 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando 5-isopropil-1 h-indazol-3-carboxilato de metilo en bruto (64 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: TR de CLEM = 3,307 min; *m/z* = 219,0 $M+H)^+$.

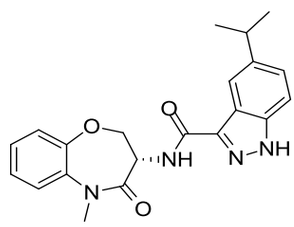
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % 7 min) tiempo de retención 3,307 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 219,0.

Etapa 3: ácido 5-isopropil-1 h-indazol-3-carboxílico



Una mezcla de 5-isopropil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (64 mg, 0,29 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (35 mg, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 18 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). El sólido se retiró por filtración y la capa acuosa se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 5-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (40 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,711 min; *m/z* = 205,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 80 % en agua + ácido fórmico al 0,04 % durante 3 min) tiempo de retención 1,711 min, IEN+ [M+H] encontrado = 205,1



Etapa 4:

(S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

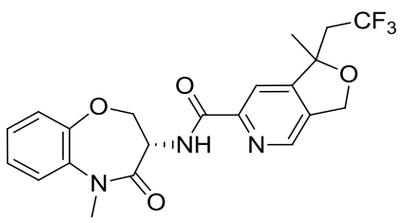
Una mezcla de (3s)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (41 mg, 0,22 mmol), ácido 5-isopropil-1 h-indazol-3-carboxílico (40 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)- N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (45 mg, 0,24 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (32 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 %/amoniaco

al 0,05 % en agua), proporcionando (S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (31,5 mg, rendimiento del 41,5 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,65 (s a, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,40 – 7,23 (m, 4H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). TR de CLEM = 1,173 min; *m/z* = 379,1 $(M+H)^+$.

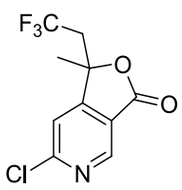
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % 7 min) tiempo de retención 1,173 min, IEN+ [M+H] encontrado = 379,1.

Ejemplo 229

WX Método Z



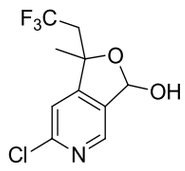
1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida



Etapa 1: 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetilo)furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ona

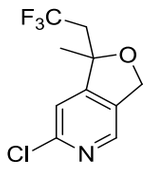
A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (13,5 g, 95,6 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió n-butil·litio (2,5 M, 50,0 ml, 125,0 mmol) a -78 ºC. La reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 6-cloronicotínico (5,0 g, 31,7 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Se continuó agitando a -78 ºC durante 2 h, después 4,4,4-trifluorobutan-2-ona (4,0 g, 31,7 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 25 ºC durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar

6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetilo)furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (4,0 g, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,82 – 2,76 (m, 1H), 1,77 (s, 3H).



Etapa 2: 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol

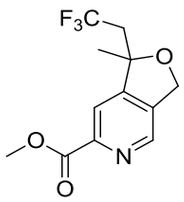
A una solución de 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetilo)furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (3,5 g, 13,2 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M, 26,4 ml, 26,4 mmol) a -70 ºC. Después de la adición, se continuó agitando a -70 ºC durante 2 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado . La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c] piridin-3-ol (3,5 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 3: 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina

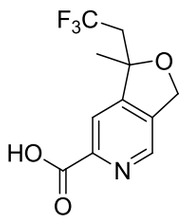
A una solución de 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c] piridin-3-ol (3,4 g, 12,7 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (7,2 g, 63,5 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 30 min a 0 ºC y se añadió trietilsilano (7,4 g, 63,5 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 25 ºC durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro [3,4-c]piridina (3,0 g, 94 %) en

forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



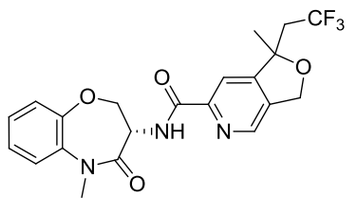
Etapa 4: 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro [3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo

Una solución de 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c] piridina (3,0 g, 11,9 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (872 mg, 1,19 mmol) y trietilamina (6,0 g, 59,6 mmol) en metanol (80 ml) se calentó a 80 ºC durante 4 h en una atmósfera de óxido de carbono (0,276 MPa). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin- 6-carboxilato de metilo (2,5 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 5: ácido 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro [3,4-c]piridin-6-carboxílico

Una mezcla de 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c] piridin-6-carboxilato de metilo (2,5 g , 9,1 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (1,9 g, 45,4 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y la capa acuosa resultante se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico (2,3 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 6:

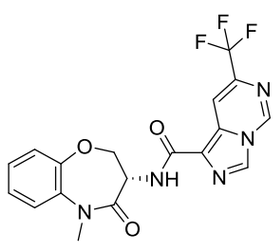
1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico (49 mg, 0,19 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (25 mg, 0,19 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (30 mg, 0,16 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (36 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 43-73 % con 0,05 % HCl en agua) para proporcionar 1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (45,7 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,04 – 5,01 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,44 – 4,41 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,90 – 2,79 (m, 2H), 1,57 (s, 3H). TR de CLEM = 0,878 min; *m/z* = 436,1 $(M+H)^+$.

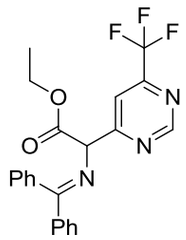
CLEM (acetonitrilo 5-95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,05 % 1,5 min) tiempo de retención 0,878 min, IEN+ [M+H] encontrado = 436,1.

Ejemplo 230

WX Método U



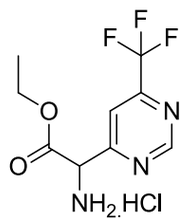
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometilo) imidazo[1,5-c]pirimidin-1-carboxamida



Etapa 1: 2-((difenilmetileno)amino)-2-(6-(trifluorometilo) pirimidin-4-il)acetato de etilo

A una solución de 2-((difenilmetileno)amino)acetato (3,0 g, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió terc-butóxido potásico (1,0 M, 12,3 ml, 12,3 mmol) gota a gota a -78 ºC. Después de agitarse durante 30 min a -78 ºC, 4-cloro-6-trifluorometilpirimidina (3,1 g, 16,8 mmol) se añadió y la mezcla resultante se dejó calentar a 0 ºC y se agitó durante 0,5 h más. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-((difenilmetileno)amino)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)acetato de etilo (3,5 g, 23 %) en forma de un aceite de color rojo: TR de CLEM = 1,001 min; *m/z* = 414,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 1,001 min, IEN+ [M+H] encontrado =414,0.



Etapa 2: 2-amino-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)acetato clorhidrato de etilo

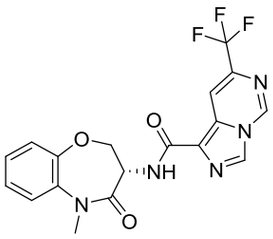
Una mezcla de 2-((difenilmetileno)amino)-2-(6-(trifluorometil)pirimidin -4-il)acetato de etilo (3,5 g, 2,5 mmol) y ácido clorhídrico (36 %, 514 mg, 5,08 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La solución se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con diclorometano (2 × 25 ml). La fase acuosa se concentró a sequedad para proporcionar 2-amino-2-(6-(trifluorometilo) pirimidin-4-il)acetato clorhidrato de etilo (600 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,244 min; *m/z* = 249,8 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,244 min, IEN+ [M+H] encontrado = 249,8.



Etapa 3: 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-c]pirimidin-1-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota ácido fórmico (98 %, 2 ml) acético anhídrido (4,0 ml) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 4 h a 0 ºC y después se añadió a una solución de 2-amino-2-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)acetato clorhidrato de etilo (600 mg, 2,41 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 6 h y después se diluyó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-c]pirimidin- 1-carboxilato de etilo (600 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



Etapa 4:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometilo) imidazo[1,5-c]pirimidin-1-carboxamida

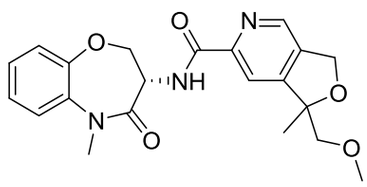
A una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol) y 7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-c]pirimidin-1-carboxilato de etilo (60,67 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió trimetilaluminio (2,0 M, 0,78 ml, 1,56 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 15 h y después se inactivó mediante la adición de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (10 ml). La solución se agitó a 25 ºC durante 1 h y después se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 32-62 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-c]pirimidin-1-carboxamida (31 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,0 Hz,

1H), 8,17 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 1H), 3,33 (s, 3H): TR de CLEM = 0,845 min; *m/z* = 406,0 $(M+H)^+$.

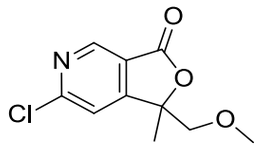
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,845 min, IEN+ [M+H] encontrado =406,0.

Ejemplo 231

WX Método DD



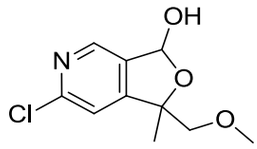
1-(metoximetil)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida



Etapa 1: 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-3-ona

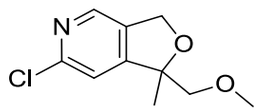
A una solución en agitación de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,1 g, 29,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota n-butil·litio (2,5 M, 15 ml, 37,5 mmol) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78ºC durante 40 min y después se añadió ácido 6-cloronicotínico (1,5 g, 9,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 2 h más y después se añadió gota a gota metoxiacetona (839 mg, 9,52 mmol). Después de la adición, la reacción se calentó a 25 ºC y se agitó durante 16 h antes de inactivarse mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado . La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, 0-50 % acetato de etilo/éter de petróleo) para

proporcionar 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-3-ona (1,5 g, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa según estaba.



Etapa 2: 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-3-ol

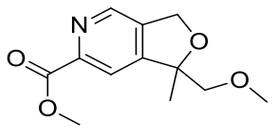
A una solución de 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-3-ona (1,5 g, 6,6 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M, 13,0 ml, 13,0 mmol) gota a gota a -70 ºC. Después de la adición, se continuó agitando a -70 ºC durante 2 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil- 3H-furo[3,4-c]piridin-3-ol en bruto (1,5 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3: 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridina

A una solución de 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-3-ol (280 mg, 1,22 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (695 mg, 6,10 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 30 min a 0 ºC y se añadió trietilsilano (425 mg, 3,66 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 25 ºC durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridina (200 mg, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,45 min; *m/z* = 214,1 $(M+H)^+$.

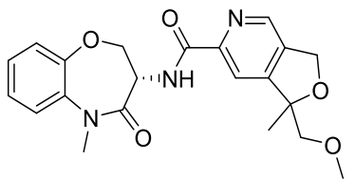
CLEM (acetonitrilo 5 - 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,45/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 214,1.



Etapa 4: 1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo

Una solución de 6-cloro-1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridina (200 mg, 0,94 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (68 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (947 mg, 9,36 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 80 ºC durante 12 h en una atmósfera de óxido de carbono (0,172 MPa). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(metoximetil)-1-metil-3H- furo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo (160 mg, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,52 min; *m/z* = 238,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 5 - 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,52/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 238,0



Etapa 5:

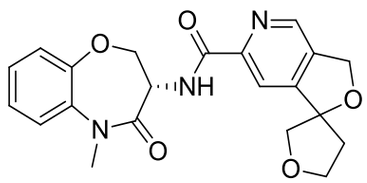
1-(metoximetil)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

A una solución de 1-(metoximetil)-1-metil-3H-furo[3,4-c] piridin-6-carboxilato de metilo (20 mg, 0,08 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro -1,5-benzoxazepin-4-ona (18 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió y trimetilaluminio (2,0 M, 0,25 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30 - 60/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-(metoximetil)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (2 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,67 – 4,65 (m, 2H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 3H). TR de CLEM = 1,73 min; *m/z* = 398,1 $(M+H)^+$.

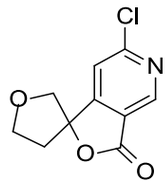
CLEM (acetonitrilo al 10 - 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,73/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 398,1

Ejemplo 232

WX Método Q



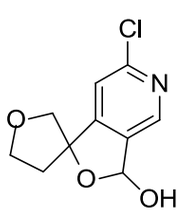
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5-dihidro-2H, 3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxamida



Etapa 1: 6'-cloro-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ona

A una solución en agitación de diisopropilamida de litio (2,0 M, 12,7 ml, 25,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió una solución de ácido 6-cloronicotínico (1,0 g, 6,35 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 ºC durante 3 h y después se añadió una solución de 3-oxotetrahidrofurano (5,5 g, 63,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 25 ºC y se agitó durante 12 h antes de inactivación mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol al 0-40 % en diclorometano), proporcionando 6'-cloro-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ona (0,6 g, 41,8 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,70 - 2,38 (m, 2H). TR de CLEM = 0,995 min; *m/z* = 226 $(M+H)^+$.

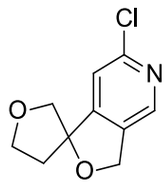
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 0,995 min, IEN+ [M+H] encontrado = 226



Etapa 2: 6'-cloro-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ol

A una solución de 6'-cloro-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ona (550 mg, 2,44 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M, 7,3 ml, 7,3 mmol) a -70 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a -60 ºC durante 4 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (70 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso (2 %, 2 × 50 ml) y agua (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se ajustaron a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (2,0 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, proporcionando 6'-cloro- 4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ol en bruto (450 mg, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,521 min; *m/z* = 228,1 $(M+H)^+$.

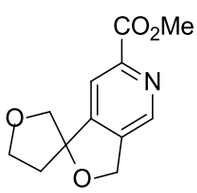
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 0,521 min, IEN+ [M+H] encontrado = 228,1



Etapa 3: 6'-cloro-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina

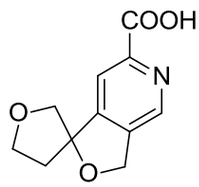
Una mezcla de 6'-cloro-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ol (450 mg, 2,0 mmol) y ácido trifluoroacético (1,1 g, 9,9 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó durante 0,0 h a 0 ºC y después se añadió trietilsilano (689 mg, 5,9 mmol). La mezcla resultante se calentó a 25 ºC y se agitó durante 50 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200,0 acetato de etilo del 0 al 40 % en petróleo) para proporcionar 6'-cloro-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina (140 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro: TR de CLEM = 1,119 min; *m/z* = 212,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,119 min, IEN+ [M+H] encontrado = 212,1.



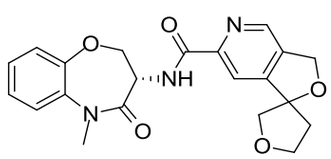
Etapa 4: 4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6'-cloro-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina (140 mg, 0,66 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (48 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (669 mg, 6,6 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 80 ºC durante 12 h en una atmósfera de óxido de carbono (0,345 MPa). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar 4,5-dihidro-2H,3'H-espiro [furano-3,1'-furo[3,4-c] piridina] -6'-carboxilato de metilo (40 mg, 25 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa según estaba.



Etapa 5: ácido 4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxílico.

Una mezcla de 4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina] -6'-carboxilato de metilo (40 mg, 0,17 mmol) e hidróxido potásico (28 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 1 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La capa acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4,5-dihidro-2H,3'H-espiro [furano-3,1'-furo[3,4-c] piridina]-6'-carboxílico (11 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa según estaba.



Etapa 6: N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5-dihidro-2H, 3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxamida

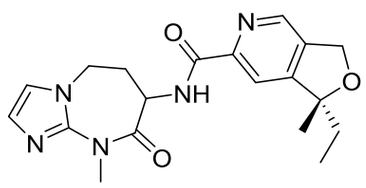
Una mezcla de ácido 4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxílico (11 mg, 0,05 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (11 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (15,0 mg, 0,08 mmol) y

(3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (10 mg, 0,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/0.225 % FA en agua) para proporcionar N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxamida (14 mg, 70,8 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,00 – 5,05 (m, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,96 – 3,99 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,38 – 2,23 (m, 2H). TR de CLEM = 0796 min; *m/z* = 396 $(M+H)^+$.

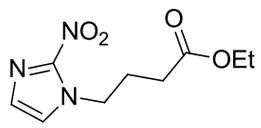
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,796 min, IEN+ [M+H]+ encontrado =396.

Ejemplo 233

WX Método QQQQQQ

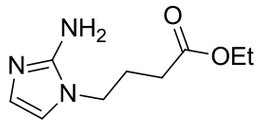


(1R)-1-etil-1-metil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida



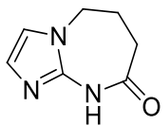
Etapa 1: 4-(2-nitroimidazol-1-il)butanoato de etilo

Una mezcla de 2-nitroimidazol (10,0 g, 88,4 mmol), 4-bromobutirato de etilo (17,2 g, 88,4 mmol) y carbonato potásico (22,4 g, 176,9 mol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó a 120 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar 4-(2-nitroimidazol-1-il)butanoato de etilo (9,0 g, 45 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 4,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 4,16 - 4,08 (m, 3 H), 2,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,20 - 2,15 (m, 2 H), 1,28 - 1,20 (m, 4 H).



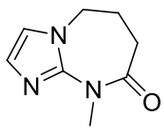
Etapa 2: 4-(2-amino-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo

Una mezcla de 4-(2-nitroimidazol-1-il)butanoato de etilo (7,0 g, 30,8 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (32,8 g, 30,8 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(2-amino-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo (5,0 g, 81 %) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



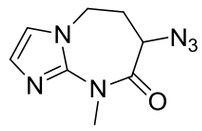
Etapa 3: 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona

A una solución de 4-(2-amino-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo (4,5 g, 22,8 mmol) en etanol (50 ml) se añadió etóxido sódico (7,7 g, 114,1 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3] diazepin-8(9H)-ona (2,0 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s a, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,29 - 2,21 (m, 2 H), 2,19 - 2,06 (m, 2 H).



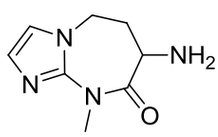
Etapa 4: 9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona

A una solución de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona (1,8 g, 11,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato de cesio (3,9 g, 11,9 mmol) y yodometano (1,7 g, 11,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona (1,5 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 3,99 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,23 - 2,13 (m, 4 H).



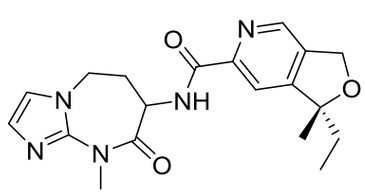
Etapa 5: 7-azido-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona

A una mezcla de 9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona (1,2 g, 7,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2,0 M, 10,9 ml, 21,7 mmol) a -78 ºC. Después de agitar a -78 ºC durante 30 min, se añadió *p*-toluenosulfonilazida (4,3 g, 21,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a - 78 ºC durante 2 h y después se dejó calentar a 25 ºC durante 15 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido acético (0,4 ml) y se agitó durante 3 h a 25 ºC. Después, la mezcla se ajustó a pH = 8 mediante la adición de carbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 7-azido-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona (800 mg, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 6: 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona

Una mezcla de 7-azido-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3] diazepin-8(9H)-ona (800 mg, 3,8 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (50 mg, 0,05 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25 ºC durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a][1.3]diazepin-8(9H)-ona (300 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 7:

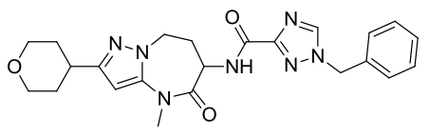
(1R)-1-etil-1-metil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (23 mg, 0,11 mmol), 7-amino-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin -8(9H)-ona (20 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (26 mg, 0,13 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 20 - 50/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (1R)-1-etil-1-metil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro -5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (4 mg, 9,9 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 – 6,99 (m, 1H), 5,21 – 5,13 (m, 2H), 4,58 – 4,55 (m, 1H), 4,35 – 4,30 (m, 1H), 4,12 – 4,10 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,95 – 2,92 (m, 1H), 2,32 – 2,26 (m,, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,80 – 0,76 (m, 3H). TR de CLEM = 1,81 min; *m/z* = 370,1 $(M+H)^+$.

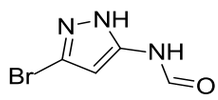
CLEM (acetonitrilo al 0 - 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,81 min, IEN+ [M+H] encontrado = 370,1.

Ejemplo 234

WX Método WWWW

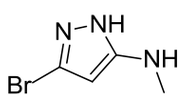


1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



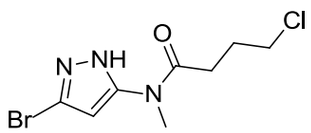
Etapa 1: N-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)formamida

Una mezcla de 3-bromo-1H-pirazol-5-amina (16,0 g, 98,8 mmol) y ácido fórmico (50 ml, 98,8 mmol) se agitó a 110 ºC en un recipiente cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua (50 ml) para dar N-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)formamida (15,0 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



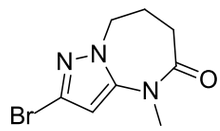
Etapa 2: 3-bromo-N-metil-1H-pirazol-5-amina

A una solución de N-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)formamida (15,0 g, 79,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió borano (1,0 M, 315,8 ml, 315,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de metanol (30 ml) y ácido clorhídrico (10 %, 5 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min y se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso (10 %). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 3-bromo-N-metil-1H-pirazol-5-amina (13,0 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 3: N-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)-4-cloro-N-metilbutanamida

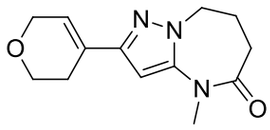
Una mezcla de 3-bromo-N-metil-1H-pirazol-5-amina (13,5 g, 76,7 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoílo (33,5 ml, 300 mmol) se agitó a 60 ºC durante 3 h. Después de enfriarse, metanol (50 ml) se añadió en la mezcla cuidadosamente y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar N-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)-4-cloro-N-metilbutanamida (17,0 g, 79 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 4: 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una mezcla de N-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)-4-cloro-N-metilbutanamida (17,0 g, 60,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió carbonato de cesio (39,5 g, 121,2 mmol) y se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (12,0 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H

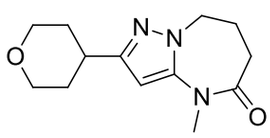
(400 MHz, CD_3OD) δ 6,05 (s, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,43 - 2,32 (m, 4H).



Etapa 5: 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona

Una mezcla de 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin -5(6H)-ona (500 mg, 2,1 mmol), éster pinacol del ácido 3,6-dihidro-2 h-piran-4-borónico (646 mg, 3,1 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (150 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (566 mg, 4,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se calentó a 110 ºC durante 30 min en condiciones de microondas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, Fr = 0,3) para proporcionar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (400 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. TR de CLEM = 1,14 min; *m/z* = 248,1 $(M+H)^+$.

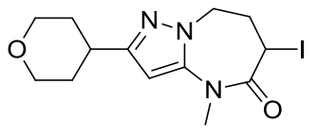
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,14 min, IEN+ [M+H] encontrado = 248,1



Etapa 6: 4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona

Una mezcla de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona (650 mg, 2,6 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (2,8 g, 2,6 mmol) en metanol (20 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]
diazepin-5(6H)-ona (510 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,574 min; *m/z* = 250,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,574 min, IEN+ [M+H] encontrado = 250,1

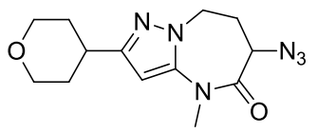


Etapa 7:

6-yodo-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona (510 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió N1,N1,N2,N2-tetrametiletano-1,2-diamina (1,4 g, 12,3 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (2,5 g, 12,3 mmol) a -15 ºC. La solución resultante se agitó 2 h a -15 ºC y se añadió en una porción yodo (1,6 g, 6,1 mmol). Después de agitarse durante 2 h a -15 ºC, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bisulfito sódico saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 6-yodo-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (520 mg, rendimiento del 67,7 %) en forma de un sólido de color pardo: TR de CLEM = 0,65 min; *m/z* = 376,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,65 min, IEN+ [M+H] encontrado = 376,0



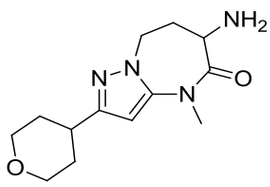
Etapa 8:

6-azido-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona

Una mezcla de 6-yodo-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona (510 mg, 1,4 mmol) y azida sódica (106 mg, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó durante 2 h a 25 ºC. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-azido-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-

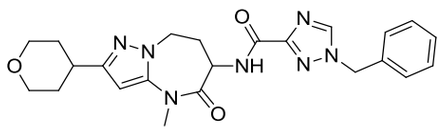
5(6H)-ona (340 mg, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: TR de CLEM = 0,63 min; *m/z* = 291,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,63 min, IEN+ [M+H] encontrado = 291,2



Etapa 9: 6-amino-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

Una mezcla de 6-azido-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona (340 mg, 1,2 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (124 mg, 0,12 mmol) en metanol (30 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25 ºC durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-amino-4-metil-2-tetrahidropiran-4-il-7,8–dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en bruto (300 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 10:

1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H – pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

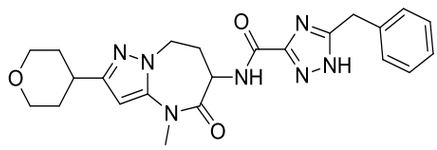
Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-tetrahidropiran-4-il-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,08 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (15,4 mg, 0,08 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (15 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (18 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-35 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)
-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]
[1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (26,3 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,53 – 4,51 (m, 1H), 4,50 – 4,48 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H),

4,01 – 3,99 (m, 2H), 3,57 – 3,51 (m , 2H), 3,33 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 2H), 2,26 – 2,25 (m, 1H), 1,90 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,75 (m, 2H). TR de CLEM = 1,67 min; *m/z* = 450,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,67 min, IEN+ [M+H] encontrado = 450,2.

Ejemplo 235

WX Método XXXX



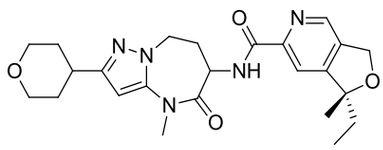
5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H -pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-tetrahidropiran-4-il-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,08 mmol), ácido 5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (15 mg, 0,08 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (15 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (18 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (10 - 40 % acetonitrilo en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1, 5-a] [1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (11,4 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 – 7,20 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 2H), 4,25 – 4,22 (m, 3H), 3,87 – 3,84 (m, 2H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,78 – 2,73 (m, 1H), 2,42 – 2,40 (m , 2H), 1,80 – 1,56 (m, 4H). TR de CLEM = 1,64 min; *m/z* = 450,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,64 min, IEN+ [M+H] encontrado = 450,2.

Ejemplo 236

WX Método ZZZZ



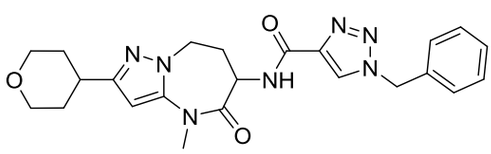
(1R)-1-etil-1-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-tetrahidropiran-4-il-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,08 mmol), ácido (R)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro [3,4-c]piridin-6-carboxílico (15 mg, 0,08 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (15 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (18 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 31-61 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar (1R)-1-etil-1-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (16 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,16 – 5,15 (m, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,34 (m, 1H), 4,29 – 4,25 (m, 1H), 4,02 – 4,00 (m, 2H), 3,58 – 3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,94 – 2,87 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 6H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (t, J = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 0,79 min; m/z = 454,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+ [M+H] encontrado = 454,2.

Ejemplo 237

WX Método YYYY



1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

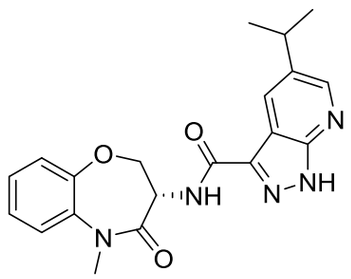
Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-tetrahidropiran-4-il-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,08 mmol), ácido 1-benciltriazol-4-carboxílico (16 mg, 0,08 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (15 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilo propano-1,3-diamina (18 mg, 0,11 mmol) en

N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 28-38 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (17 mg, 49,3 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,34 – 4,32 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 4,01 – 3,98 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 2H), 2,28 – 2,21 (m, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 4H). TR de CLEM = 1,72 min; *m/z* = 450,1 $(M+H)^+$.

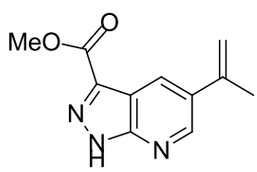
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,72 min, IEN+ [M+H] encontrado = 450,1.

Ejemplo 238

WX Método V



(S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

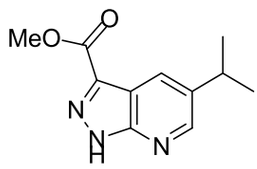


Etapa 1: 5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (375 mg, 1,46 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (54 mg, 0,07 mmol), isopropeniltrifluoroborato potásico (433 mg, 2,93 mmol) y carbonato de cesio (1193 mg, 3,66 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se calentó a 120 ºC durante

45 min en condiciones de microondas. Después de enfriarse, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (130 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,769 min; *m/z* = 217,8 $(M+H)^+$.

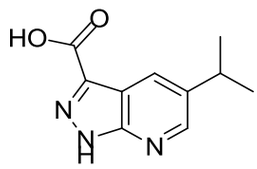
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,769 min, IEN+ [M+H] encontrado = 217,8.



Etapa 2: 5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (130 mg, 0,60 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (64 mg, 0,60 mmol) en metanol (15 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando 5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-carboxilato de metilo en bruto (100 mg, 76 %) en forma de un aceite incoloro: TR de CLEM = 0,765 min; *m/z* = 219,9 $(M+H)^+$.

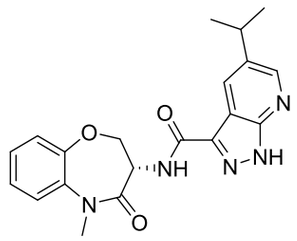
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,765 min, IEN+ [M+H] encontrado = 219,9.



Etapa 3: ácido 5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,23 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (96 mg, 2,28 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 20 h a 20 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3 -carboxílico (40 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,599 min; *m/z* = 205,8 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,599 min, IEN+ [M+H] encontrado = 205,8.



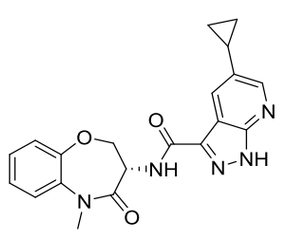
Etapa 4: (S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (40 mg, 0,19 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (41 mg, 0,21 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (32 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino) metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (45 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar (S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (29 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,22 (s, 1H), 8,57 – 8,54 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,26 (m, 3H), 4,96 – 4,91 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H): TR de CLEM = 0,840 min; *m/z* = 380,1 $(M+H)^+$.

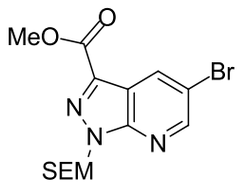
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,840 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,1.

Ejemplo 239

WX Método W



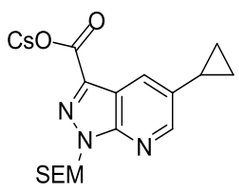
(S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió trietilamina (158 mg, 1,56 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (195 mg, 1,17 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 20 h y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin- 3-carboxilato de metilo en bruto (300 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,999 min; *m/z* = 387,8 $(M+H)^+$.

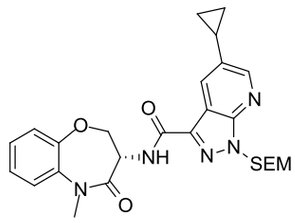
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,999 min, IEN+ [M+H] encontrado = 387,8.



Etapa 2: 5-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de cesio

Una mezcla de 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,26 mmol), carbonato de cesio (211 mg, 0,65 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (9 mg, 0,01 mmol) y ácido ciclopropilborónico (45 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 120 ºC durante 60 min en condiciones de microondas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de cesio en bruto (120 mg, 100 %) en forma de un sólido oscuro: TR de CLEM = 0,866 min; *m/z* = 333,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,866 min, IEN+ [M+H] encontrado = 333,9.

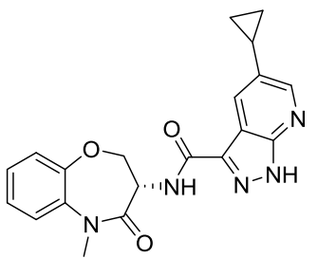


Etapa 3:

(S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (40 mg, 0,21 mmol), 5-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) -1H-pirazolo [3,4-b]piridin-3-carboxilato de cesio (107 mg, 0,23 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (130 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 20 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar (S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (65 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,868 min; *m/z* = 531,0 $(M+Na)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,868 min, IEN+ [M+Na] encontrado = 531,0.



Etapa 4: (S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

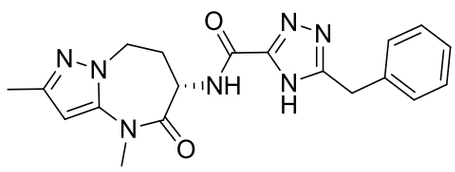
A una solución de (S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1.4]oxazepin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (60 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,09 ml, 1,18 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar (S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (29 mg, 38 %) en forma de

un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,20 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 4,94 – 4,90 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 1,04 – 1,00 (m, 2H), 0,74 – 0,71 (m, 2H). TR de CLEM = 0,844 min; m/z = 378,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,844 min, IEN+ [M+H] encontrado = 378,1.

Ejemplo 240

WX Método SS



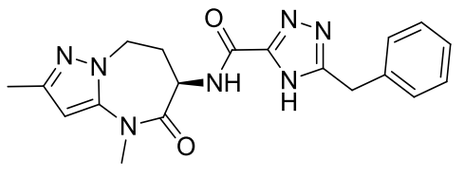
(S)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (47 mg, 0,23 mmol), (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (30 mg, 0,15 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (31 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (44 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por SFC (SFC80; Chiralpak OD (100 mm*4,6 mm, 3 um); Supercrítica CO_2/etanol+DEA=5/40; 2,8 ml/min) para proporcionar
(S)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (32 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,41 – 7,31 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,73 – 4,68 (m, 1H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,43 – 4,38 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 4H). TR de CLEM = 1,089 min; m/z = 380,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,089 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 380,1

Ejemplo 241

WX Método TT



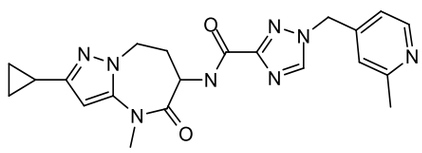
(R)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6- il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (47 mg, 0,23 mmol), (6R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (30 mg, 0,15 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (31 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (44 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 20 - 50 %/cloruro de hidrógeno al 0,05 % en agua) para proporcionar (R)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (39,8 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,41 – 7,33 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 4,70 – 4,63 (m, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,46 – 2,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3H). TR de CLEM = 1,090 min; *m/z* = 380,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,090 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 380,1

Ejemplo 242

WX Método UUU



N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

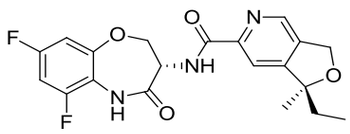
A una suspensión de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y carbonato potásico (197 mg, 1,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añadió clorhidrato de 4-(clorometil)-2-metilpiridina (102 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar

N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (28 mg, 14 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,32 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 4,19 (m, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,28 – 2,21 (m, 1H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 2H), 0,77 – 0,70 (m, 2H). TR de CLEM = 1,31 min; *m/z* = 421,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,31 min, IEN+ [M+H] encontrado =421,2.

Ejemplo 243

WX Método BBBB



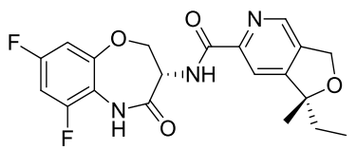
(S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de ácido (1S)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (19 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1.4]oxazepin-4(5H)-ona (20 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metilen)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano- 1,3-diamina (20 mg, 0,10 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (14 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0 - 40 %/hidróxido de amonio al 0,1 % en agua) para proporcionar (S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin- 3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (6,6 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 5,22 – 5,13 (m, 2H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 4,72 – 4,68 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 1,09 min; *m/z* = 404,1 $(M+H)^+$.

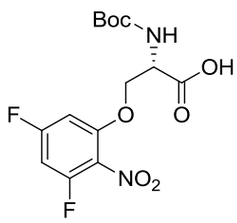
CLEM (10- 80 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,09 min, IEN+ $[M + H]^+$ encontrado = 404,1.

Ejemplo 244

WX Método AAAAA



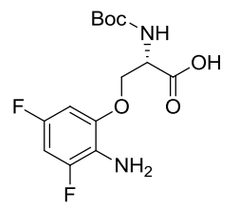
(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-etil-1 - metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida



Etapa 1: ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-2-nitrofenoxi)propanoico

A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (1,0 g, 4,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro sódico (234 mg, 9,75 mmol) a 0 ºC se añadió 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenceno (863 mg, 4,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 16 h y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (2,0 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-2-nitrofenoxi)propanoico (1,2 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TR de CLEM = 0,772 min; *m/z* = 385,1 $(M+Na)^+$.

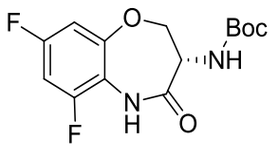
CLEM (5- 95 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 %1,5 min) tiempo de retención 0,772 min, IEN+ $[M+Na]^+$ encontrado = 385,1.



Etapa 2: ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluorofenoxi) -2-((terc-butoxicarbonil)-amino)propanoico

Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-2-nitrofenoxi) propanoico (1,2 g, 3,31 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (353 mg, 0,33 mmol) en metanol (30 ml) se hidrogenó (0,103 MPa) a 15 ºC durante 3 h. Después de

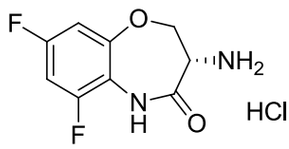
filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluorofenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,8 g, 73 %) en forma de un sólido de color negro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3: (6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1.4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo

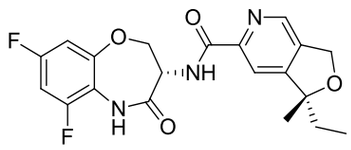
Una mezcla de ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluorofenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino) propanoico (0,8 g, 2,41 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (463 mg, 2,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 15 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,4 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo: TR de CLEM = 0,87 min; *m/z* = 258,8 $(M-56)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 5- 95 % en agua + trifluoroacético al 0,03 %1,5 min) tiempo de retención 0,817 min, IEN+ $[M-56]^+$ encontrado = 258,8



Etapa 4: clorhidrato de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b] [1.4]oxazepin-4(5H)-ona

Una mezcla de (6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,4 g, 1,27 mmol) y ácido clorhídrico (4 M en EtOAc, 4,0 ml, 16,0 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1.4]oxazepin-4(5H)-ona en bruto (300 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



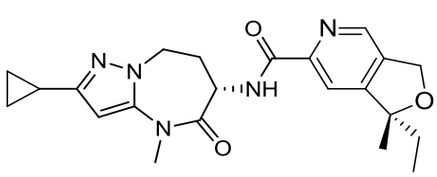
Etapa 5: **(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1 -etil-1- metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida**

Una mezcla de ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (19 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b] [1.4]oxazepin-4(5H)-ona (20 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (20 mg, 0,10 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (14 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,1 % en agua) para proporcionar (R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b] [1.4]oxazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (7,1 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 5,17 – 5,13 (m, 2H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 4,72 – 4,68 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). TR de CLEM = 1,09 min; *m/z* = 404,1 $(M+H)^+$.

CLEM (10- 80 % acetonitrilo en agua + trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,09 min, IEN+ $[M + H]^+$ encontrado = 404,1.

Ejemplo 245

WX Método BBBB



(R)-N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

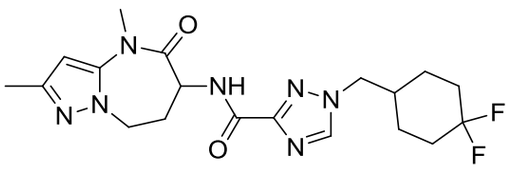
Una mezcla de ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (23 mg, 0,11 mmol), 6S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,14 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se

agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 % en agua y bicarbonato de amonio al 0,05 %) para dar (R)-N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (15,3 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,25 – 5,21 (m, 2H), 4,63 – 4,59 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,31 – 2,30 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,84 – 0,79 (m, 5H). TR de CLEM = 1,06 min; *m/z* = 410,2 $(M+H)^+$.

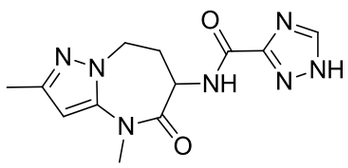
CLEM (acetonitrilo del 10 al 10 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,06 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,2.

Ejemplo 246

WX Método ZZ



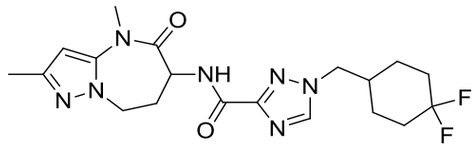
1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (2,4 g, 12,4 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (3,3 g, 18,5 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (170 mg, 1,24 mmol) y ácido 1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (1,7 g, 14,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 3 % en diclorometano) para proporcionar N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo

[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (2,8 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco, usado según estaba en la siguiente etapa.



Etapa 2:

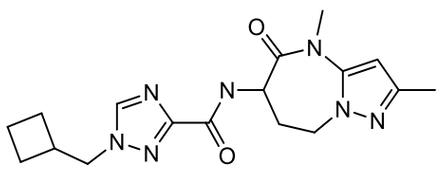
1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 4-(bromometil)-1,1-difluorociclohexano (250 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 46 - 76 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar
1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxam (40,2 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,52 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 4H), 2,20 – 2,04 (m, 4H), 1,78 – 1,67 (m, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 2H). TR de CLEM = 0,751 min; *m/z* = 422,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,751 min, IEN+ [M+H] encontrado =422,1.

Ejemplo 247

WX Método AAA



1-(ciclobutilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

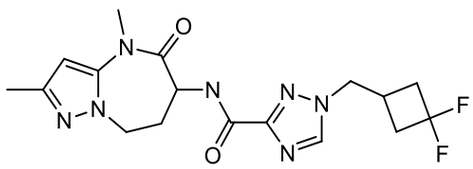
Una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió

(bromometilo)ciclobutano (258 mg, 1,73 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 42 - 72 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-(ciclobutilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin- 6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50,4 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,51 – 4,48 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,87 – 2,83 (m, 2H), 2,23 – 2,04 (m, 4H), 2,05 – 2,03 (m, 2H), 1,92 – 1,90 (m, 2H), 1,84 – 1,80 (m, 2H). TR de CLEM = 0.736 min; *m/z* = 358,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,736 min, IEN+ [M+H] encontrado =358,1.

Ejemplo 248

WX Método BBB



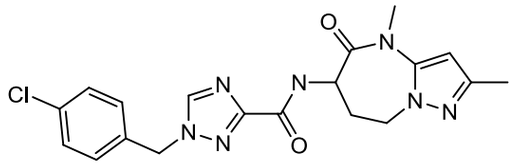
1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H- 1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 3-(bromometil)-1,1-difluoro-ciclobutano (320 mg, 1,73 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 42 - 72 % / 0,05 % hidróxido de amonio en agua) para proporcionar 1-((3,3-difluorociclobutil)metil) -N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,54 – 4,52 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,85 – 2,68 (m, 2H), 2,66 – 2,64 (m, 2H), 2,48 – 2,44 (m, 2H), 2,30 – 2,26 (m, 4H). TR de CLEM = 0,715 min; *m/z* = 394,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,715 min, IEN+ [M+H] encontrado =394,1.

Ejemplo 249

WX Método DDD



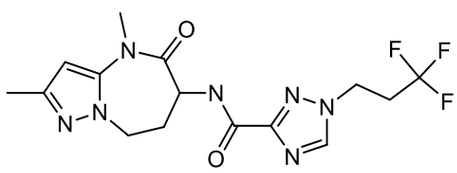
1-(4-clorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H- 1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió bromuro de 4-clorobencilo (355 mg, 1,73 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 46 - 76 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-(4-clorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60,4 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,63 – 4,61 (m, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 1H), 2,38 – 2,32 (m, 4H). TR de CLEM = 0,767 min; *m/z* = 414,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,767 min, IEN+ [M+H] encontrado =414,1.

Ejemplo 250

WX Método EEE



N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,3,3- trifluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

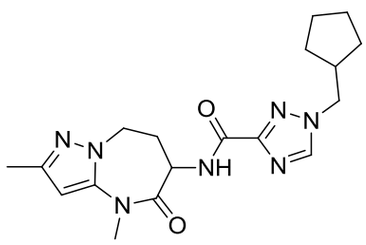
Una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano (387 mg, 1,73 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC

durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 25 - 55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)- 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (41,2 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,56 – 4,52 (m, 3H), 4,29 – 4,20 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,90 – 2,83 (m, 3H), 2,29 – 2,24 (m, 4H). TR de CLEM = 0,701 min; *m/z* = 386,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,701 min, IEN+ [M+H] encontrado =386,0.

Ejemplo 251

WX Método GGG



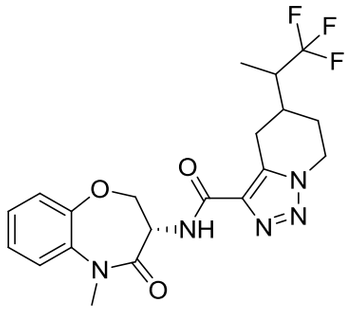
1-(ciclopentilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió bromometilciclopentano (282 mg, 1,73 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 40 - 70 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-(ciclopentilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70,4 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,35 – 4,15 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 4H), 1,70 – 1,58 (m, 6H), 1,34 – 1,28 (m, 2H). TR de CLEM = 1,157 min; *m/z* = 372,2 $(M+H)^+$.

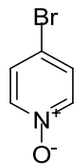
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,157 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 372,2.

Ejemplo 252

WX Método LL

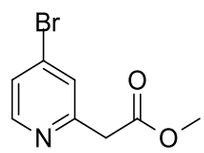


N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 4-bromo-1-oxido-piridin-1-io

A una solución de clorhidrato de 4-bromopiridina (20,0 g, 102,9 mmol) en agua (200 ml) y diclorometano (300 ml) se añadió carbonato sódico (16,4 g, 154,3 mmol). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y después se añadió 3-cloroperoxibenzoico (35,5 g, 205,7 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 34 ºC durante 2 h y después se lavó con sulfito sódico acuoso saturado (200 ml), carbonato sódico acuoso saturado (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromo-1-oxido-piridin-1-io en bruto (10,0 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

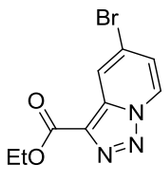


Etapa 2: 2-(4-bromo-2-piridilo)acetato de etilo

A una solución de 4-bromopiridinen-óxido (5,0 g, 28,7 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió 1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-metoxieteno (10,8 g, 57,5 mmol), hexafluorofosfato bromo[tri(1-pirrolidinilo)]fosfonio (14,7 g, 31,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11,1 g, 86,2 mmol) a 25 ºC. La reacción se calentó a 45 ºC durante 2 h. Después de enfriarse, la reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-bromo-2-piridilo)acetato de metilo (2,6 g, 39 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,71 (s, 3H). TR de CLEM = 0,474 min; *m/z* = 229,8 $(M+H)^+$.

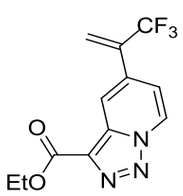
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,474 min, IEN+ [M+H] encontrado = 229,8



Etapa 3: 5-Bromotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-(4-bromo-2-piridilo)acetato de metilo (2,7 g, 11,6 mmol) en acetonitrilo (300 ml) se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (2,6 g, 17,3 mmol) y 4-acetamidobencenosulfonilazida (2,8 g, 11,6 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 25ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar metilo 5-bromotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (2,2 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). TR de CLEM = 0,714 min; *m/z* = 255,7 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,714 min, IEN+ [M+H] encontrado = 255,7.

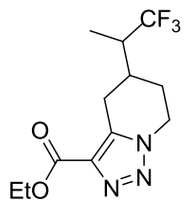


Etapa 4: 5-[1-(trifluorometilo)vinil]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,40 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (28 mg, 0,04 mmol), carbonato de cesio (254 mg, 0,78 mmol) y éster de hexilenglicol del ácido 1-(trifluorometilo) vinilborónico (130 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua

(2 ml) se calentó a 110 ºC durante 30 min en condiciones de microondas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 35 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-[1-(trifluorometilo)vinil]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (70 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,47 – 7,43 (m, 1 H), 6,36 – 6,31(m, 2 H), 4,00 (s, 3 H). TR de CLEM = 0,812 min; *m/z* = 271,8 $(M+H)^+$.

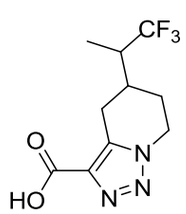
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,812 min, IEN+ [M+H] encontrado = 271,8



Etapa 5: 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-[1-(trifluorometilo)vinil]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,22 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (23 mg, 0,02 mmol) en metanol (5 ml) se hidrogenó (0,345 MPa) a 45 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo en bruto (47 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo: TR de CLEM = 0,778 min; *m/z* = 277,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,778 min, IEN+ [M+H] encontrado = 277,9

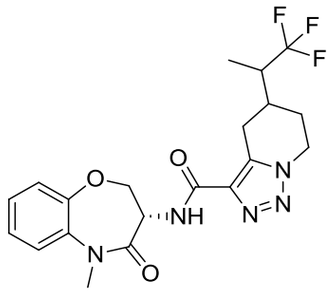


Etapa 6: ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-4,5,6,-tetrahidrotriazolo[1,5-a] piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo [1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (47 mg, 0,17 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (20 mg, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 29 ºC durante 18 h. Después de la evaporación de los extractos orgánicos a presión reducida, el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). El

sólido se retiró por filtración y la capa acuosa se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a] piridin-3-carboxílico en bruto (25 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,560 min; *m/z* = 264,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido fórmico al 0,04 % durante 3 min) tiempo de retención 1,560 min, IEN+ [M+H] encontrado = 264,1.



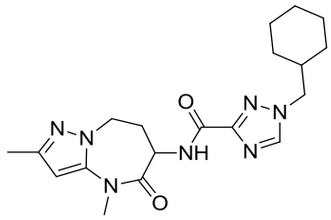
Etapa 7: N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a] piridin-3-carboxílico (25 mg, 0,09 mmol), (3s)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro -1,5-benzoxazepin-4-ona (20 mg, 0,10 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (15 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (22 mg, 0,11 mmol) en N, N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 40-70 %/amoniaco al 0,05 % en agua), proporcionando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4,5,6, 7- tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (11,5 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 3H), 4,90 – 4,78 (m, 1H), 4,65 – 4,53 (m, 2H), 4,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,31 – 4,17 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 – 3,04 (m, 1H), 2,79 – 2,59 (m, 2H), 2,35 – 2,18 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,77 (m, 1H), 1,16 – 1,02 (m, 3H). TR de CLEM = 0,853 min; *m/z* = 438,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,853 min, IEN+ [M+H] encontrado = 438,1.

Ejemplo 253

WX Método FFF



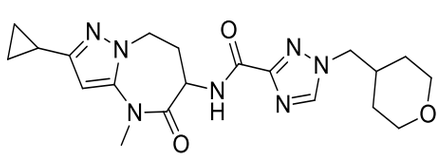
1-(ciclohexilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H- pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (200 mg, 0,69 mmol) y carbonato potásico (287 mg, 2,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió bromuro de ciclohexilmetilo (245 mg, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 50 - 80 %/ hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-(ciclohexilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (55,5 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,35 – 4,18 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 8,0, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 4H), 1,96 – 1,91 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 3H), 1,63 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,19 (m, 3H), 1,06 – 0,97 (m, 2H). TR de CLEM = 1,226 min; *m/z* = 386,2 $(M+H)^+$.

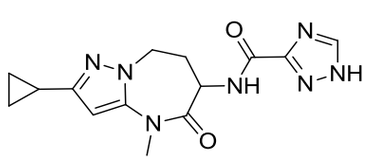
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,226 min, IEN+ encontrado $[M+H]^+$ = 386,2.

Ejemplo 254

WX Método NNN



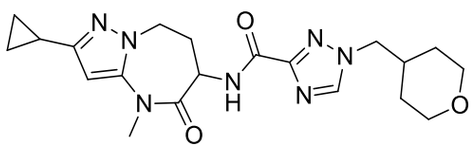
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (3,6 g, 16,3 mmol), ácido 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílico (2,2 g, 19,6 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (220 mg, 1,6 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino) metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (4,4 g, 24,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 3 % en diclorometano) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (2,6 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 1,07 min, *m/z* = 316,1 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,07 min, IEN+ [M+H] encontrado = 316,1



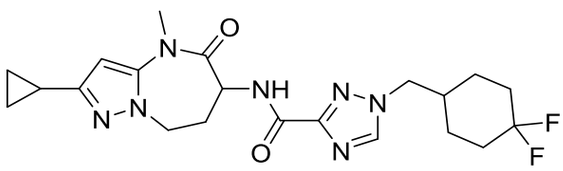
Etapa 2: N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato potásico (329 mg, 2,38 mmol) y 4-(bromometilo)tetrahidropirano (213 mg, 1,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después de filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (alcohol metílico al 40-70 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (46 mg, 14 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 2H), 4,34 – 4,30 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,44 – 3,40 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 3H), 2,87 – 2,86 (m, 1H), 2,28 – 2,26 (m, 2H), 1,92 – 1,91 (m, 1H), 1,50 – 1,41 (m, 2H), 1,39 – 1,28 (m, 2H), 0,97 – 0,94 (m, 2H), 0,78 – 0,75 (m, 2H). TR de CLEM = 1,57 min, *m/z* = 414,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,57 min, IEN+ [M+H] encontrado = 414,2.

Ejemplo 255

WX Método OOO



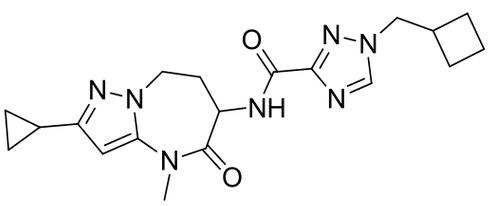
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato potásico (329 mg, 2,38 mmol) y 4-(bromometil)-1,1-difluorociclohexano (253 mg, 1,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (55-85 % metilo alcohol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo -5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil) -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (28,3 mg, 8 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 2,05 – 2,04 (m, 3H), 1,90 – 1,66 (m, 5H), 1,35 – 1,32 (m, 2H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H). TR de CLEM = 1,79 min; *m/z* = 448,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,79 min, IEN+ [M+H] encontrado = 448,2.

Ejemplo 256

WX Método PPP



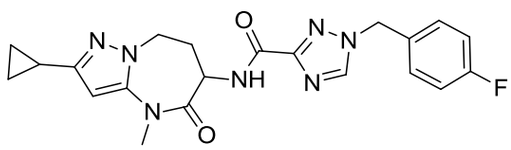
1-(ciclobutilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H -pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato potásico (329 mg, 2,38 mmol) y (bromometilo)ciclobutano (177 mg, 1,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (alcohol metílico al 55-85 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 1-(ciclobutilmetil)-N-(2-ciclopropilo-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro -4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (57,2 mg, 18 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,34 – 4,28 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,26 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 5H), 0,99 – 0,93 (m, 2H), 0,76 – 0,73 (m, 2H). TR de CLEM = 1,73 min; *m/z* = 384,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,73 min, IEN+ [M+H] encontrado = 384,2.

Ejemplo 257

WX Método QQQ



N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

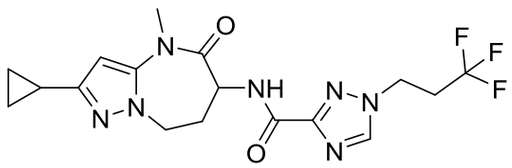
A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato potásico (329 mg, 2,38 mmol) y cloruro de 4-fluorobencilo (172 mg, 1,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (50-80 % metilo alcohol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (52,4 mg, 15 %): RMN ^{1}H (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,78 – 4,74 (m, 1H), 4,40 – 4,34 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,19 – 3,14 (m, 1H), 2,04 – 2,01 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 0,95 – 0,93 (m, 2H), 0,75 – 0,74 (m, 2H). TR de CLEM = 1,76 min; *m/z* = 424,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,76 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,2.

Ejemplo 258

WX Método RRR



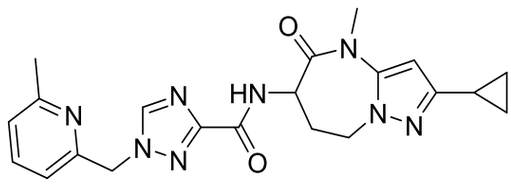
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió carbonato potásico (329 mg, 2,38 mmol) y 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano (266 mg, 1,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (50-70 % metilo alcohol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (42,7 mg, 13 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,52 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,00 – 2,90 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 1H), 1,85 – 1,81 (m, 1H), 0,85 – 0,82 (m, 2H), 0,66 – 0,63 (m, 2H). TR de CLEM = 1,65 min; *m/z* = 412,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,65 min, IEN+ [M+H] encontrado = 412,1.

Ejemplo 259

WX Método SSS



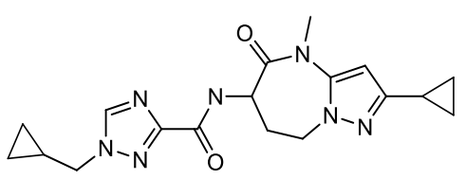
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato potásico (329 mg, 2,38 mmol) y 2-(bromometil)-6-metilpiridina (221 mg, 1,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (45-75 % metilo alcohol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1 - ((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (36,6 mg, 11 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,34 – 4,19 (m, 2H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,54 – 2,52 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 – 2,30 (m, 1H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 0,84 – 0,82 (m, 2H), 0,65 – 0,62 (m, 2H). TR de CLEM = 1,46 min; m/z = 421,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,46 min, IEN+ [M+H] encontrado = 421,2.

Ejemplo 260

WX Método XXX



N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

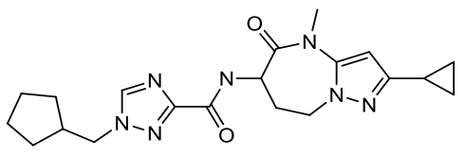
A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió (bromometilo)ciclopropano (461 mg, 1,72 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC

durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (95,9 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 2H), 4,12 – 4,08 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,34 – 2,30 (m, 1H), 1,86 – 1,83 (m, 1H), 1,30 – 1,26 (m, 1H), 0,87 – 0,84 (m, 2H), 0,68 – 0,65 (m, 2H), 0,56 – 0,53 (m, 2H), 0,41 – 0,38 (m, 2H). TR de CLEM = 0,73 min; *m/z* = 370,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,73 min, IEN+ [M+H] encontrado =370,1.

Ejemplo 261

WX Método WWW



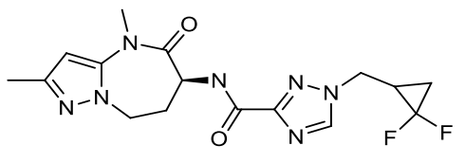
1-(ciclopentilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (200 mg, 0,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió bromometilciclopentano (135 mg, 0,83 mmol) y carbonato potásico (287 mg, 2,07 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (55-85 % metanol en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 1-(ciclopentilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (41,5 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,48 – 2,47 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 6H), 1,28 – 1,25 (m, 2H), 0,93 – 0,90 (m, 2H), 0,73 – 0,71 (m, 2H). TR de CLEM = 0,79 min; *m/z* = 398,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+ [M+H] encontrado =398,1.

Ejemplo 262

WX Método III



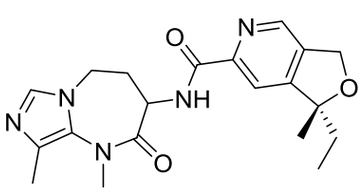
1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 2-(bromometil)-1,1-difluoro-ciclopropano (177 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazol o [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (62,6 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,55 – 4,43 (m, 2H), 4,33 – 4,20 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 5H), 1,64 – 1,60 (m, 1H), 1,48 – 1,42 (m, 1H). TR de CLEM = 0,696 min; *m/z* = 380,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,696 min, IEN+ [M+H] encontrado =380,1.

Ejemplo 263

WX Método PPPPPP



(1R)-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

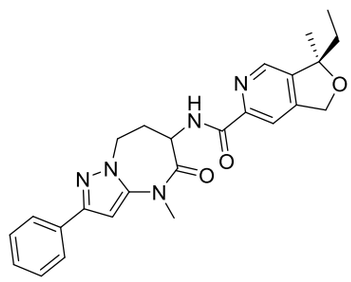
Una mezcla de ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (11 mg, 0,05 mmol), 3-amino-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

(10 mg, 0,05 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (12 mg, 0,06 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (9 mg, 0,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17 - 47/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (1R)-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (8 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,21 – 5,16 (m, 2H), 4,87 – 4,57 (m, 1H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,78 – 2,76 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 2,11 (m, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,80 – 0,76 (m, 3H). TR de CLEM = 1,87 min; *m/z* = 384,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 0 - 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,87/ min, IEN+ [M+H] encontrado = 384,2.

Ejemplo 264

WX Método UUUU



(3R)-3-etil-3-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

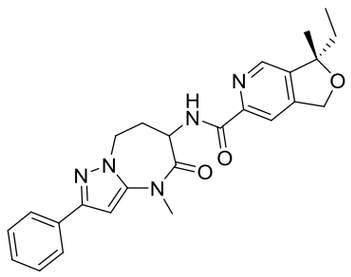
Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona (20 mg, 0,08 mmol), ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c] piridin-6-carboxílico (16 mg, 0,08 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (16 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (22 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a

presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 38 % al 68 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (3R)-3-etil-3-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenilo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (21 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 3H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,19 –5,12 (m, 2H), 4,68 – 4,36 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,78 – 0,74 (m, 3H). TR de CLEM = 0,76 min; *m/z* = 446,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,76 min, IEN+ [M+H] encontrado = 446,1.

Ejemplo 265

WX Método VVVV



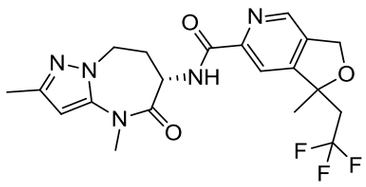
(3S)-3-etil-3-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-fenil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido (1S)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c] piridin-6-carboxílico (24 mg, 0,12 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 38 % al 68 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (3S)-3-etil-3-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenilo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6- carboxamida (19,2 mg, 36,2 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 3H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,19 – 5,12 (m, 2H), 4,68 – 4,36 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,78 – 0,74 (m, 3H). TR de CLEM = 0,75 min; *m/z* = 446,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,75 min, IEN+ [M+H] encontrado = 446,1.

Ejemplo 266

WX Método UU



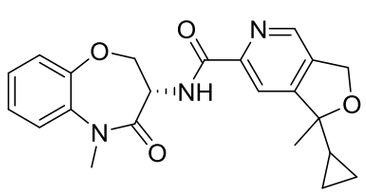
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6- carboxílico (48 mg, 0,19 mmol), (6R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3] diazepin-5-ona (30 mg, 0,15 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (25 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (38 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 31 - 61 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il)-1-metil-
1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (57,6 mg, 84 %) en forma de un sólido de color rojo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,63 – 4,57 (m, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 3H), 2,32 – 2,25 (m, 4H), 1,57 (s, 3H). TR de CLEM = 1,234 min; *m/z* = 438,2 $(M+H)^+$.

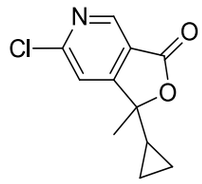
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,234 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 438,2.

Ejemplo 267

WX Método A

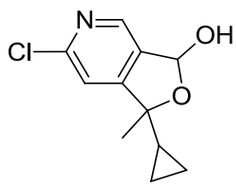


1-ciclopropil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida



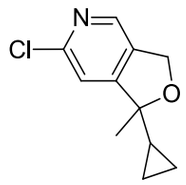
Etapa 1: 6-cloro-1-ciclopropil-1-metilfuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona

A una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (54,0 g, 381 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió n-butil·litio (203 ml, 508 mmol, 2,5 M en tetrahidrofurano) a -78 ºC. Después de agitar a -78 ºC durante 40 min, se añadió ácido 6-cloronicotínico (20,0 g, 127 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) en la mezcla y se agitó durante 2 h a -78 ºC. Se añadió gota a gota 1-ciclopropiletanona (107,0 g, 1269 mmol) en la mezcla a -78 ºC. La reacción se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se acidificó a pH = 4 usando ácido clorhídrico (2,0 M). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 × 100 ml), salmuera (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización con acetato de etilo (60 ml), proporcionando 6-cloro-1-ciclopropil-1-metilfuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (24,0 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco, usados según estaban en la siguiente etapa.



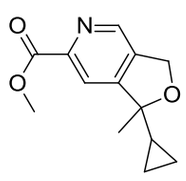
Etapa 2: 6-cloro-1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol

A una mezcla de 6-cloro-1-ciclopropil-1-metilfuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (24,0 g, 107 mmol) en tolueno (500 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (236 ml, 236 mmol, 1,0 M en tolueno) y después se agitó durante 2 h a -78 ºC. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado a -78 ºC y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, proporcionando 6-cloro-1-ciclopropil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ol en bruto (23,0 g, 95 %) en forma de un aceite incoloro, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 3: 6-cloro-1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina

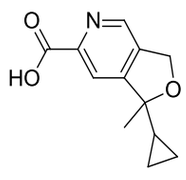
A una mezcla de 6-cloro-1-ciclopropil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-3-ona (23,0 g, 102 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (58,1 g, 510 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió trietilsilano (59,3 g, 510 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h y después se ajustó a pH = 8 con más cantidad de hidróxido sódico acuoso al 5 %. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 × 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100 - 200, éter de petróleo al 100 %), proporcionando 6-cloro-1-ciclopropilo -1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina (17,0 g, 79,6 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,07 – 4,99 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,18 – 1,16 (m, 1H), 0,52 – 0,29 (m, 4H).



Etapa 4: metilo 1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato

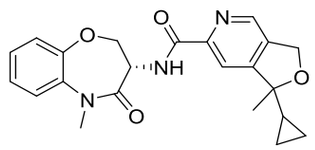
Una mezcla de 6-cloro-1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina (5,0 g, 24 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (1,7 g, 2,4 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a 80 ºC en una atmósfera de óxido de carbono (0,172 MPa) durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo), proporcionando 1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato (5,3 g, 95 %) en forma de un aceite incoloro: TR de CLEM = 0,65 min; *m/z* = 233,8 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 5 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,65 min, IEN+ [M+H] encontrado = 233,8.



Etapa 5: ácido 1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Una mezcla de 1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo (5,3 g, 23,0 mmol) e hidróxido de litio (5,4 g, 227,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (50 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución resultante se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano), proporcionando ácido 1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico (3,6 g, 72,3 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,13– 5,05 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,34– 1,27 (m, 1H), 0,50 – 0,30 (m, 4H).

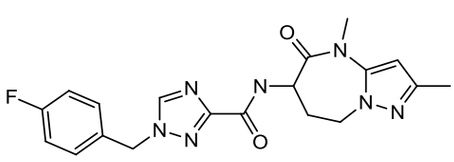


Etapa 6: 1-ciclopropil-1-metil-N-((*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (30 mg, 0,16 mmol), ácido 1-ciclopropil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico (34 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (45 mg, 0,23 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (32 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC, proporcionando 1-ciclopropil-1-metil-N-((*S*)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il) - 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (24 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 4H), 5,17 – 5,03 (m, 3H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,31 – 1,26 (m, 1H), 0,50 – 0,28 (m, 4H). TR de CLEM = 0,76 min; *m/z* = 394,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 268

WX Método CCC



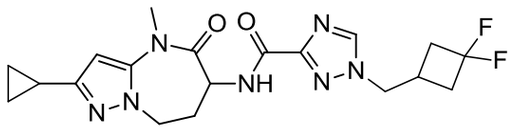
N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (327 mg, 1,73 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 46 - 76 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (43,7 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,32 – 4,26 (m, 2H), 4,12 – 4,09 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,50 – 2,44 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,748 min, IEN+ [M+H] encontrado =398,1.

Ejemplo 269

WX Método VVV



N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

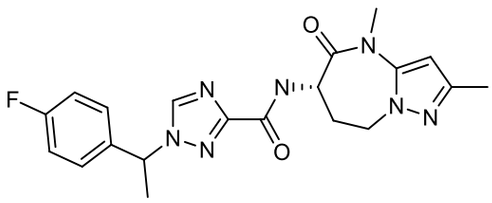
A una suspensión de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) y carbonato potásico (329 mg, 2,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 3-(bromometil)-1,1-difluoro-ciclobutano (293 mg, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (47-77 % metanol en agua y amoniaco al 0,05 %) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1

- ((3,3-difluorociclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,76 – 4,73 (m, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 3H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 3H), 2,39 – 2,33 (m, 2H), 1,90 – 1,87 (m, 2H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H). TR de CLEM = 0,95 min; *m/z* = 420,2 $(M+H)^+$.

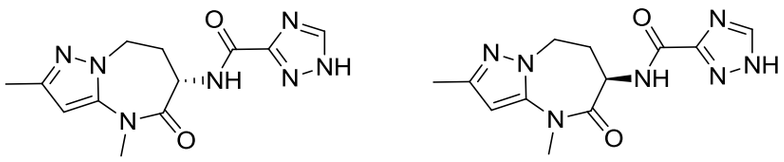
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,95 min, IEN+ [M+H] encontrado = 420,2.

Ejemplo 270

WX Método HHH



N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1-(4- fluorofenilo)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y (R)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se separó N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (2,8 g, 9,8 mmol) por SFC quiral (SFC80; Chiralpak OD (150 mm*4,6 mm, 3 um); Supercritical CO_2/MeOH+NH_3•H_2O = 20/20; 2,5 ml/min) para proporcionar:

(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, R_T = 3,259 min) (1,2 g, 40 %);

(R)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4- triazol-3-carboxamida (Pico 2, R_T = 3,846 min) (1,5 g, 54 %).

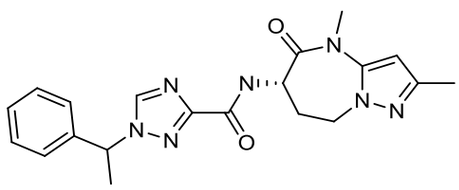
Etapa 2: N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenilo)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1-(1-bromometil)-4-fluorobenceno (263 mg, 1,30 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 50 - 80 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1-(4- fluorofenilo)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida(21,2 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,53(d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 2H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,67 – 2,50 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,84 (d, J = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 0,759 min; m/z = 412,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,759 min, IEN+ [M+H] encontrado =412,3.

Ejemplo 271

WX Método KKK



N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1- feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

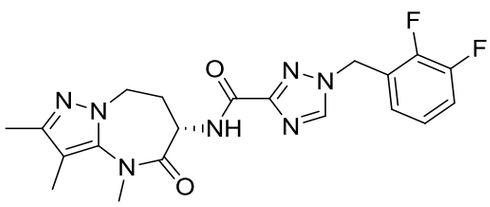
Una mezcla de N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió (1-bromoetilo)benceno (240 mg, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 50 - 80 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para

proporcionar N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (24,8 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 5,84 – 5,78 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 2H), 4,12 – 4,09 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,59 – 2,57 (m, 1H), 2,37 – 2,34 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). TR de CLEM = 0,758 min, *m/z* = 394,1 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,758 min, IEN+ [M+H] encontrado =394,1.

Ejemplo 272

WX Método FFFFF



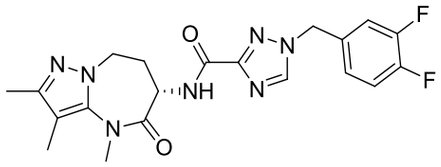
(S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol), (6S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (27,9 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,19 (m, 4H), 2,00 (s, 3H). TR de CLEM = 0,972 min; *m/z* = 430,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,972 min, IEN+ [M+H] encontrado = 430,2.

Ejemplo 273

WX Método GGGGG



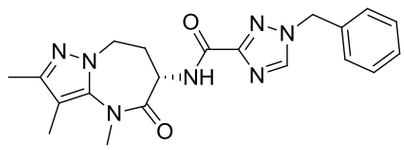
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol), (6S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/ bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (31,3 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,18 – 7,17 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,39 – 4,39 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,20 – 2,16 (m, 4H), 2,00 (s, 3H). TR de CLEM = 0,98 min; *m/z* = 430,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,98 min, IEN+ [M+H] encontrado = 430,2.

Ejemplo 274

WX Método DDDDD



(S)-1-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

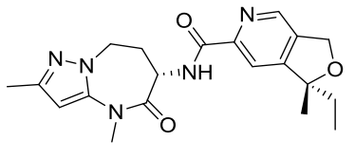
Una mezcla de ácido (1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (22,1 mg, 0,11 mmol), (6S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de

N[1]-((etilimino)metileno)-*N*[3],*N*[3]-dimetilpropano-1,3-diamina (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-1-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (23,5 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{11}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,21 – 2,18 (m, 4H), 2,00 (s, 3H). TR de CLEM = 0,94 min; *m/z* = 394,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 10 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,94 min, IEN+ [M+H] encontrado = 394,2.

Ejemplo 275

WX Método VV



(R)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1- etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

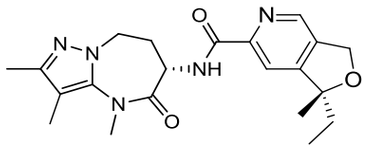
Una mezcla de ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (38 mg, 0,19 mmol), (6R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H- pirazolo[1,5-a] [1.3] diazepin-5-ona (30 mg, 0,15 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (25 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de *N*[1]-((etilimino)metileno)-*N*[3],*N*[3]-dimetilpropano-1,3-diamina (38 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30 - 60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (R)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (25,5 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,21 – 5,16 (m, 2H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,33 – 4,24 (m,

2H), 3,35 (s, 3H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 4H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). TR de CLEM = 1,197 min; *m/z* = 384,2 $(M+H)^+$.

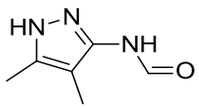
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,197 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 384,2.

Ejemplo 276

WX Método CCCCC

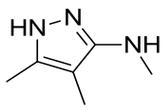


(R)-1-etil-1-metil-N-((S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida



Etapa 1: N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)formamida

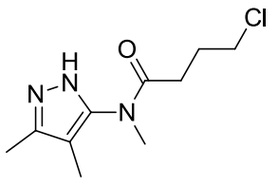
Una solución de 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (15,0 g, 135,0 mmol) en ácido fórmico (75 ml) se calentó a 110 ºC durante 3 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 15 % en diclorometano) para proporcionar N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)formamida (15,0 g, 80 %) en forma de un sólido blanquecino, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: N-4,5-trimetil-1H-pirazol-3-amina

A una solución de N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)formamida (15,0 g, 107,8 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (8,2 g, 215,2 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de decahidrato de sulfato sódico sólido y se agitó a 25 ºC durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se filtró a través de celite y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-4,5-trimetil-1H-pirazol-3-amina

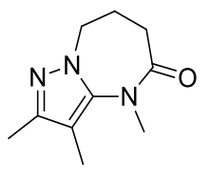
(14,0 g, 104 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente etapa.



Etapa 3: 4-cloro-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida

Una solución de N-4,5-trimetil-1H-pirazol-3-amina (14,0 g, 111,8 mmol) en cloruro de 4-clorobutanoílo (30,0 ml, 295,0 mmol) se calentó a 60 ºC durante 2 h. Después de enfriarse, se añadió cuidadosamente metanol (30 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h más y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 4-cloro-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida (18,0 g, 70 %) en forma de un aceite de color naranja: TR de CLEM = 1,08 min; *m/z* = 230,1 $(M+H)^+$.

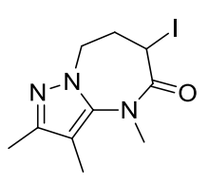
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,08 min, IEN+ [M+H] encontrado = 230,1.



Etapa 4: 2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 4-cloro-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida (18,0 g, 78,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato de cesio (51,1 g, 156,7 mmol), y la suspensión resultante se agitó a 20 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (11,0 g, 73 %) en forma de un aceite incoloro: TR de CLEM = 0,57 min; *m/z* = 193,9 $(M+H)^+$.

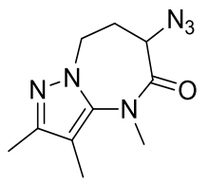
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,57 min, IEN+ [M+H] encontrado = 193,9.



Etapa 5:

6-yodo-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6 H)-ona

A una solución de 2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (2,0 g, 10,4 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diamina (7,2 g, 62,1 mmol), seguido de yodotrimetilsilano (12,4 g, 62,1 mmol) a -15 ºC. La solución resultante se agitó 2 h a -15 ºC y se añadió en una porción yodo (7,9 g, 31,1 mmol). Se continuó agitando a -15 ºC durante 2 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bisulfito sódico saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar 6-yodo-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5(6H)- ona en forma de un sólido de color pardo (2,30 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa según estaba.

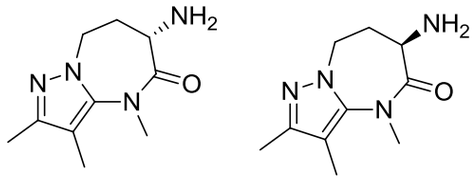


Etapa 6:

6-azido-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5 (6H)-ona

A una solución de 6-yodo-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (2,0 g, 6,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió azida sódica (611,1 mg, 9,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 horas y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar 6-azido-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (1,35 g, 92 %) en forma de un aceite de color naranja pálido: TR de CLEM = 0,64 min; *m/z* = 235,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,64 min, IEN+ [M+H] encontrado = 235,1.



Etapa 7:

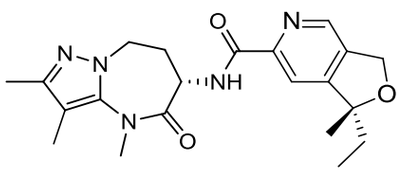
(S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona y (R)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

Una mezcla de 6-azido-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin -5(6H)-ona (1,4 g, 5,8 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (613 mg, 0,58 mmol) se hidrogenó (0,345 MPa) a 25 ºC durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5(6H)-ona (1,3 g, 104 %) en forma de un aceite incoloro. Después, el producto se separó por SFC quiral para proporcionar:

(S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (Pico 1, Tiempo de retención: 3,19 min) (580 mg, rendimiento del 44,6 %);

(R)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (Pico 2, Tiempo de retención: 3,66 min) (500 mg, rendimiento del 38 %);

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 150×4,6 mm I.D, 3um Fase móvil: A: CO2 B:etanol (0,05 % DEA) Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y parada al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35 ºC Longitud de onda: 220nm.



Etapa 8: (R)-1-etil-1-metil-N-((S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro- 4 H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida

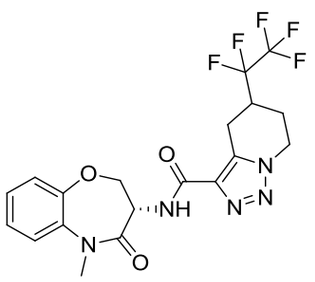
Una mezcla de ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (23 mg, 0,11 mmol), (6S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/bicarbonato de amonio 0,05 % en agua) para dar

(R)-1-etil-1-metil-N-((S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (16,6 mg, rendimiento del 45,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 2H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,26 – 4,21 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,19 – 2,16 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). TR de CLEM = 1,022 min; *m/z* = 398,2 $(M+H)^+$.

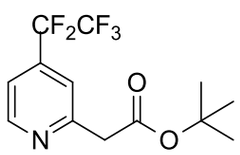
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,022 min, IEN+ [M+H] encontrado = 398,2.

Ejemplo 277

WX Método R



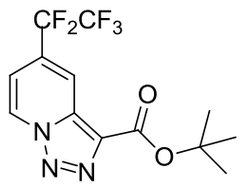
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 2-(4-(perfluoroetil)piridin-2-il)acetato de terc-butilo

A una mezcla en agitación de 2-cloro-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)piridina (100 mg, 0,43 mmol), acetato de terc-butilo (37 mg, 0,32 mmol) y cloro(2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo)[2-(2-aminoetilo)fenil]paladio (II) (30 mg, 0,04 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M, 0,86 ml, 0,86 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min, después se dejó calentar a 25 ºC durante 12 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo), proporcionando 2-(4-(perfluoroetil)piridin-2-il)acetato de terc-butilo (10 mg, 7,4 %) en forma de un aceite de color amarillo, usados según estaban en la siguiente

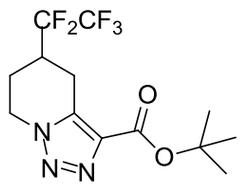
etapa.



Etapa 2: 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetilo)triazolo[1,5-a]piridina -3-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-(4-(perfluoroetil)piridin-2-il)acetato de terc-butilo (80 mg, 0,26 mmol), 4-acetamidobenceno sulfonilazida (68 mg, 0,28 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (74 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo, Fr = 0,5) para proporcionar 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetilo)triazolo [1,5-a]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,916 min; *m/z* = 281,8 $(M+H-56)^+$.

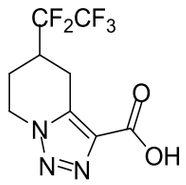
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,916 min, IEN+ [M+H-56]+ encontrado = 281,8



Etapa 3: 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a] piridin-3-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetilo)triazolo[1,5-a]piridin-3- carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,09 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (10 mg, 0,09 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó (35 psi) a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5- a]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 98 %) en forma de un sólido de color gris: TR de CLEM = 0,873 min; *m/z* = 285,9 $(M+H-56)^+$.

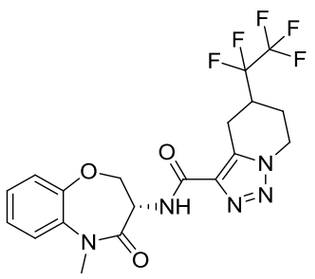
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,873 min, IEN+ [M+H-56]+ encontrado = 285,9



Etapa 4: ácido 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]piridina -3-carboxílico

A una solución de 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo [1,5-a]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 13,4 mmol) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y después se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico en bruto (30 mg, 119 %) en forma de un aceite incoloro: TR de CLEM = 0,718 min; *m/z* = 286,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,718 min, IEN+ [M+H] encontrado = 286,1



Etapa 5:

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

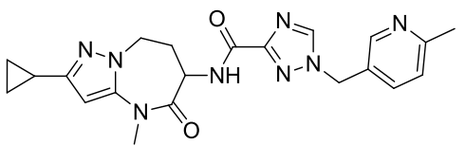
Una mezcla de ácido 5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo [1,5-a]piridin-3-carboxílico (30 mg, 0,11 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (32 mg, 0,23 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (23 mg, 0,12 mol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (47 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/0,05 % FA en agua) para proporcionar N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida (8,5 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,72 – 4,68 (m, 1 H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 1H),

4,38 – 4,29 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,05 – 2,93 (m, 2H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H). TR de CLEM = 0,864 min; *m/z* = 460,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,864 min, IEN+ [M+H] encontrado = 460,1.

Ejemplo 278

WX Método YYY



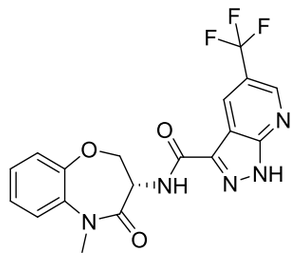
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 5-(bromometil)-2-metilpiridina (636 mg, 1,72 mmol) y carbonato potásico (358 mg, 2,59 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1 - ((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (33 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,73 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 1,92 – 1,87 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H). TR de CLEM = 0,53 min; *m/z* = 421,1 $(M+H)^+$.

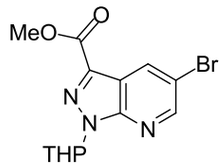
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,53 min, IEN+ [M+H] encontrado =421,1.

Ejemplo 279

WX Método X



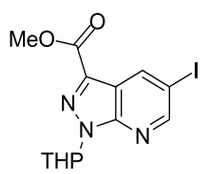
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,95 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de piridin-1-io (49 mg, 0,20 mmol) y 3,4-dihidro-2 h-piran (329 mg, 3,91 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 60 ºC durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica separada se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3- carboxilato de metilo en bruto (600 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo: TR de CLEM = 0,811 min; *m/z* = 340,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,811 min, IEN+ [M+H] encontrado = 340,0.

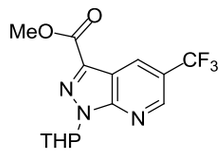


Etapa 2: 5-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo [3,4-b] piridin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,88 mmol), yoduro cuproso (8 mg, 0,04 mmol), (1R,2R)-N^1,N^2-dimetilciclohexane-1,2-diamina (13 mg, 0,09 mmol) y yoduro sódico (264 mg, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 110 ºC durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente. La solución se filtró y el filtrado se concentró

a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H- pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (330 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,824 min; *m/z* = 388,0 $(M+H)^+$.

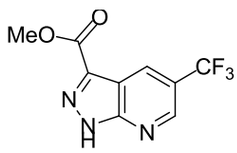
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,824 min, IEN+ [M+H] encontrado = 388,0.



Etapa 3: 5-trifluorometil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo [3,4-b] piridin-3-carboxilato de metilo (220 mg, 0,57 mmol), yoduro cuproso (108 mg, 0,57 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acetato de metilo (218 mg, 1,14 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,5 ml) se calentó a 100 ºC durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-trifluorometil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,884 min, *m/z* = 330,0$[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,884 min, IEN+ [M+H] encontrado = 330,0.

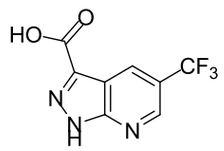


Etapa 4: 5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-trifluorometil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo [3,4-b] piridin-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,24 mmol) y ácido trifluoroacético (277 mg, 2,43 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo en bruto (50 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo: TR de CLEM = 0,699 min; *m/z* = 246,0$(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min)

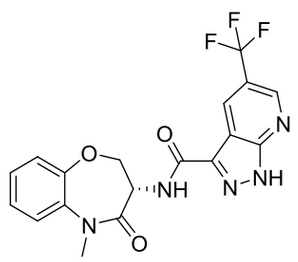
tiempo de retención 0,699 min, IEN+ [M+H] encontrado = 246,0.



Etapa 5: ácido 5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,20 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (86 mg, 2,04 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 20 ºC durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH =4 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (40 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco: TR de CLEM = 0,612 min; *m/z* = 232,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 59 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,612 min, IEN+ [M+H] encontrado = 232,1.



Etapa 6: (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

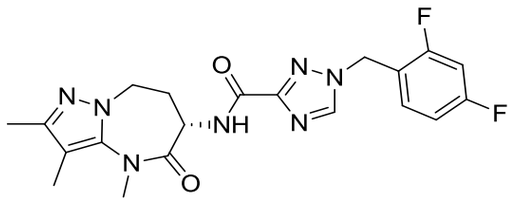
Una mezcla de ácido 5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (40 mg, 0,19 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (37 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (40 mg, 0,21 mmol) y 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (28 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 40-70 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (19 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 3H),

4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). TR de CLEM = 0,848 min; *m/z* = 406,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,848 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,0.

Ejemplo 280

WX Método HHHHH



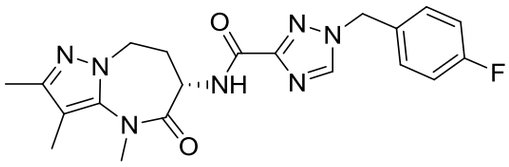
(S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (28 mg, 0,12 mmol), (6S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (MeOH 50-80 % / 0,05 % hidróxido de amonio en agua) para proporcionar (S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (30 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,44 – 4,40 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,22 – 2,19 (s, 4H), 2,01 (s, 3H). TR de CLEM = 0,76 min; *m/z* = 430,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,76 min, IEN+ [M+H] encontrado =430,1.

Ejemplo 281

WX Método IIIII



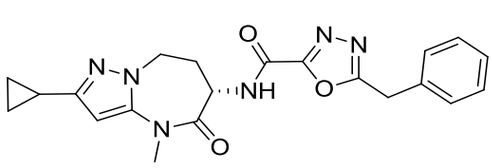
(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (24 mg, 0,11 mmol), (6S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (MeOH 20-50 % / 0,05 % hidróxido de amonio en agua) para proporcionar (S)-1-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo -5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (10,2 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,50 – 2,49 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). TR de CLEM = 0,76 min; *m/z* = 412,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,76 min, IEN+ [M+H] encontrado =412,1.

Ejemplo 282

WX Método HHHH



(S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamida

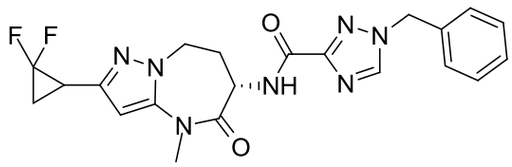
Una mezcla de ácido 5-bencil-1,3,4-oxadiazole-2-carboxílico (28 mg, 0,14 mmol), (6S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a

presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 45 - 75 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamida (13,9 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35 – 7,28 (m, 5H), 6,02 (s, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 4,33 – 4,21 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,81 – 2,75 (m, 1H), 2,35 – 2,31 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H). TR de CLEM = 1,238 min; *m/z* = 407,1 $(M+H)^+$.

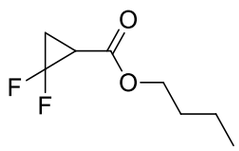
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,238 min, IEN+ $[M+H]^+$ encontrado = 407,1.

Ejemplo 283

WX Método KKKKK

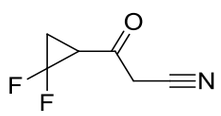


1-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



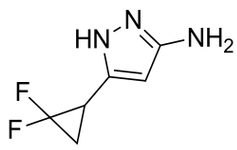
Etapa 1: 2,2-difluorociclopropanocarboxilato de butilo

Una solución de ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (30,0 g, 245,8 mmol) en acetonitrilo (300 ml) se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (37,4 g, 245,8 mmol) y 1-yodobutano (49,8 g, 270,3 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de agua (300 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida para dar 2, 2-difluorociclopropanocarboxilato de butilo en bruto (30,0 g, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 3-(2,2-difluorociclopropil)-3-oxopropanonitrilo

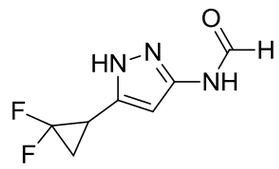
A una solución de acetonitrilo (10 ml, 185,2 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió gota a gota n-butil·litio (2,5 M, 74,0 ml, 185,2 mmol) a -78 ºC. La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 30 minutes, después se añadió 2, 2-difluorociclopropanocarboxilato de butilo (30,0 g, 168,4 mmol). Después, la mezcla se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(2,2-difluorociclopropil)-3-oxopropanonitrilo en bruto (20,0 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3: 5-(2, 2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-amina

Una mezcla de 3-(2,2-difluorociclopropil)-3-oxo-propanonitrilo (20,0 g, 137,8 mmol) e hidrato de hidrazina (50 ml, 85 %) en 2-metil-1-propanol (100 ml) se calentó a 80 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano) para dar 5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-amina (16,0 g, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. TR de CLEM = 0,93 min; *m/z* = 160,1 $(M+H)^+$.

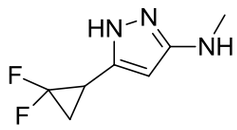
CLEM (acetonitrilo del 0 al 30 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 minutos) tiempo de retención 0,93 min, IEN+ [M+H] encontrado = 160,1.



Etapa 4: N-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)formamida

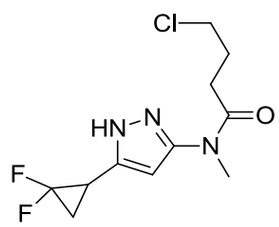
Una solución de 5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-amina (16,0 g, 100,5 mmol) en ácido fórmico (80 ml) se calentó a 110 ºC durante 15 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar N-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]formamida (14,0 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo: TR de CLEM = 1,35 min; *m/z* = 188,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 30 al 0 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,35 min, IEN+[M+H] encontrado = 188,1.



Etapa 5: 5-(2,2-difluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina

A una solución de N-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]formamida (10,0 g, 53,4 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (4,1 g, 106,9 mmol) en pequeñas porciones a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h más y después se inactivó lentamente mediante la adición de agua (5 ml), 10 % hidróxido sódico acuoso (5 ml). La mezcla resultante se filtró . El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(2,2-difluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina (7,0 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

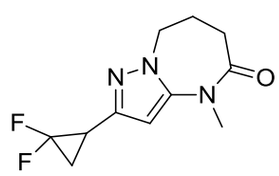


Etapa 6:

4-cloro-N-(5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)-N-metilbutanamida

Una solución de 5-(2,2-difluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina (9,0 g, 51,9 mmol) en cloruro de 4-clorobutanoílo (20 ml) se agitó durante 4 h a 60 ºC. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se inactivó lentamente mediante la adición de metanol (10 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 4-cloro-N-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (11,0 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 0,76 min; *m/z* = 277,9 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,76 min, IEN+[M+H] encontrado = 277,9.

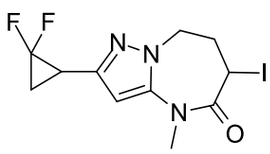


Etapa 7:

2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)- ona

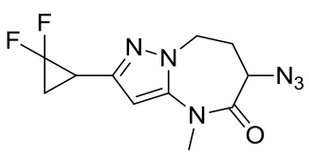
Una mezcla de 4-cloro-N-[5-(2,2- difluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (11,0 g, 39,6 mmol) y carbonato de cesio (25,8 g, 79,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano para proporcionar 2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H -pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (9,0 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo: TR de CLEM = 2,36 min; *m/z* = 242,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 30 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 2,36 min, IEN+ [M+H] encontrado = 242,1.



Etapa 8: 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (3,6 g, 17,5 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió tetrametiletilenediamina (20,4 g, 175,4 mmol) y yodotrimetilsilano (35,1 g, 175,4 mmol) a -15 ºC. La mezcla resultante se agitó a -15 ºC durante 1,5 h y después se añadió yodo (22,3 g, 87,7 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a -15 ºC durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de bisulfito sódico saturado solución (70 ml). La solución se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8–dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (3,6 g, 62 %) en forma de un aceite incoloro, usados según estaban en la siguiente etapa.

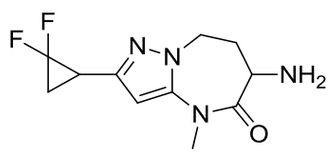


Etapa 9:

6-azido-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin- 5(6H)-ona

A una solución de 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (7,2 g, 19,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió azida sódica (1,9 g, 29,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se vertió en agua enfriada con hielo (5 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-azido-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona en bruto (5,0 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: TR de CLEM = 2,86 min; *m/z* = 283,1 $(M+H)^+$.

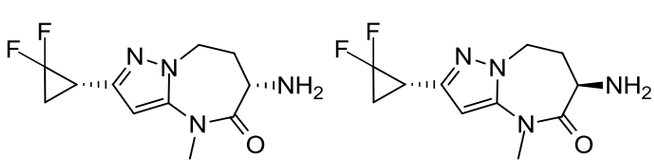
CLEM (acetonitrilo del 0 al 30 % en agua + hidróxido de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 2,86 min, IEN+ [M+H] encontrado =283,1

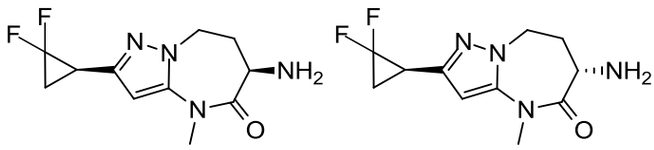


Etapa 10: 6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 6-azido-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (5,0 g, 17,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (20 ml) se añadió trifenilfosfina enlazada a polímero (25 g, ~3 mmol/g carga). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y después se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona en forma de un aceite incoloro (4,5 g, 99 %): TR de CLEM = 1,52 min; *m/z* = 257,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,52 min, IEN+ [M+H] encontrado =257,1





Etapa 11:

(S)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona;

(R)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona;

(R)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona y

(S)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (1,9 g, 7,7 mmol) se separó por SFC para proporcionar:

Pico 1 (Tiempo de retención: 2,26 min), asignado alternativamente como:

(S)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona (380 mg, rendimiento del 20,0 %);

Pico 2 (Tiempo de retención: 2,46 min), asignado alternativamente como:

(R)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona(400 mg, rendimiento del 21,0 %);

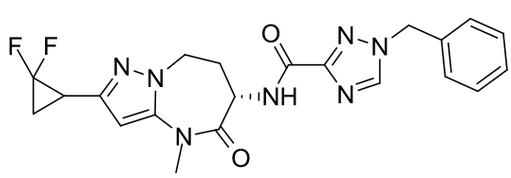
Pico 3 (Tiempo de retención: 2,64 min), asignado alternativamente como:

(R)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona(390 mg, rendimiento del 20,5 %);

Pico 4 (Tiempo de retención: 3,26 min), asignado alternativamente como:

(S)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona(380 mg, rendimiento del 20,0 %);

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD 100×4,6 mm I.D, 3μm Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (0,05 % DEA) Isocrático: del 5 % al 40 % de B en 4,5 min y parada al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min; Caudal: 2,8 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa.



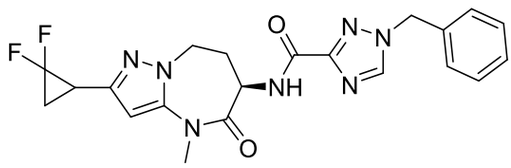
1-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (100 mg, 0,39 mmol), ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (120 mg, 0,59 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (79 mg, 0,59 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (110 mg, 0,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 22-52 % / 0,05 % hidróxido de amonio en agua) para proporcionar 1-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 57 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 5H), 6,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 3,22 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 1H). TR de CLEM = 0,99 min; *m/z* = 442,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,99 min, IEN+ [M+H] encontrado =442,2.

Ejemplo 284

WX Método NNNNN



1-bencil-N-((6R)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

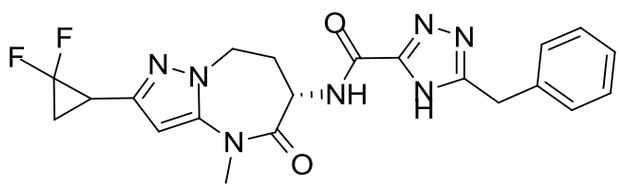
Una mezcla de (6R)-6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (106 mg, 0,41 mmol), ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (83 mg, 0,41 mmol), 1*H*-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (79 mg, 0,59 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (110 mg, 0,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 % en

agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para proporcionar 1-bencil-N-[(6R)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-2,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (105,3 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 5H), 6,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,33 – 4,29 (m, 2H), 4,17 – 4,16 (m, 1H), 3.321 (s, 3H), 2,93 – 2,88 (m, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,37 – 2,36 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 2H). TR de CLEM = 1,77 min; m/z = 442,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,77 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,2.

Ejemplo 285

Método WX LLLLL



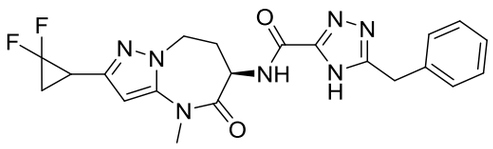
5-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (100 mg, 0,39 mmol), ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (79 mg, 0,39 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (79 mg, 0,59 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (110 mg, 0,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 22-52 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 5-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 57 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 – 7,21 (m, 5H), 6,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,22 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,93 – 2,88 (m, 1H), 2,59 – 2,57 (m, 1H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H). CL-EM T_R 0,98 = min; m/z = 442,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,98 min, ESI+ encontrado [M+H] =442,2.

Ejemplo 286

Método WX MMMMM



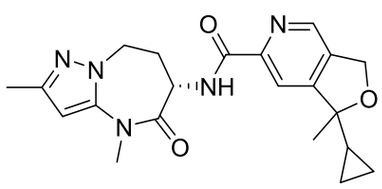
5-bencil-N-((6R)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (6R)-6-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (100 mg, 0,39 mmol), ácido 5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (79 mg, 0,39 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (79 mg, 0,59 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (110 mg, 0,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 20-50 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar 5-bencil-N-((6R)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (101 mg, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 – 7,20 (m, 5H), 6,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 2H), 4,15 – 4,09 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,89 – 2,86 (m, 1H), 2,66 – 2,63 (m, 1H) 2,56 – 2,55 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,82 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,74 min; *m/z* = 442,1 $(M+H)^+$.

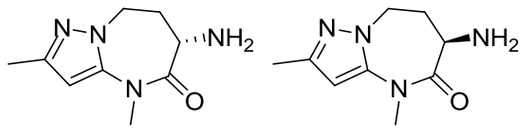
CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,74 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,2.

Ejemplo 287

Método WX NN



1-ciclopropil-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida



Etapa 1: (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (6R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona

6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (1,5 g, 7,7 mmol) se separó por SFC quiral ($SFC1_3$; Chiralpak OD (250 mm * 30 mm, 5 um); CO_2 Supercrítico/MeOH+NH_3•H_2O = 20/20; 60 ml/min) para dar:

(6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (Pico 1, T_R = 2,757 min) (400 mg, 27 %) en forma de sólidos de color blanco.

(6R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-5-ona (Pico 2, T_R = 3,846 min) (350 mg, 23 %) en forma de sólidos de color blanco.

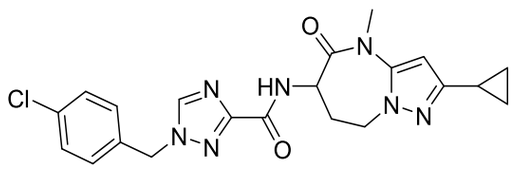
Etapa 2: 1-ciclopropil-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,10 mmol), ácido 1-ciclopropil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridina-6-carboxílico (23 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (30 mg, 0,16 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (21 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 25 % al 55 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-ciclopropil-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida (13 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,13 – 5,04 (m, 2H), 4,58 – 4,55 (m, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,28 – 1,23 (m, 1H), 0,47 – 0,25 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,68 min; *m/z* = 396,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,68 min, ESI+ encontrado [M+H] = 396,0.

Ejemplo 288

Método WX TTT



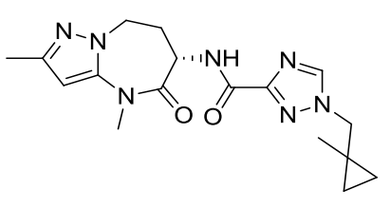
1-(4-clorobencil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H -pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato de potasio (329 mg, 2,38 mmol) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (244 mg, 1,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (alcohol metílico al 55-85 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar 1-(4-clorobencil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1, 3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (63,3 mg, 18 %): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 2H), 1,86 – 1,80 (m, 1H), 0,84 – 0,82 (m, 2H), 0,65 – 0,59 (m, 2H). CL-EM T_R = 1,84 min; m/z = 440,1 $(M+H)^+$.

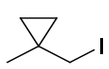
CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,84 min, ESI+ encontrado [M+H] = 440,1.

Ejemplo 289

Método WX JJJ

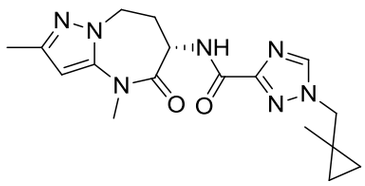


(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((1- metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-(yodometil)-1-metilciclopropano

A una suspensión agitada de trifenilfosfina (457 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió imidazol (118 mg, 1,74 mmol) y yodo (442 mg, 1,74 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos, y se añadió una solución de 1-metilciclopropanometanol (100 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml), tiosulfato sódico acuoso (5 %, 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para dar 1-(yodometil)-1-metilciclopropano (200 mg, 88 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



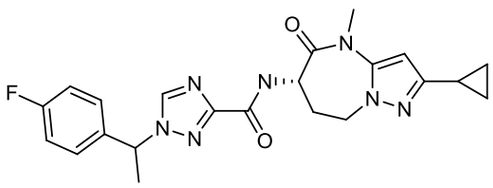
Etapa 2: (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (147 mg, 0,51 mmol) y carbonato potásico (141 mg, 1,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió 1-(yodometil)-1-metilciclopropano (100 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0 - 40 %/hidróxido de amonio al 0,1 % en agua) para dar (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (12 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,88 – 4,54 (m, 1H), 4,34 – 4,32 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,32 – 2,26 (m, 4H), 1,05 (s, 3H), 0,76 – 0,73 (m, 2H), 0,50 – 0,47 (m, 2H). CL-EM T_R = 1,36 min, *m/z* = 358,2 $(M + H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,36 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 358,2.

Ejemplo 290

Método WX JJJJ



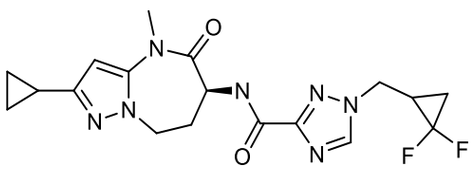
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato potásico (328 mg, 2,38 mmol) y 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno (193 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 55-85 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40,1 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 4,09 – 4,08 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 1,87 – 1,83 (m, 4H), 0,87 – 0,84 (m, 2H), 0,67 – 0,64 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,80 min; m/z = 438,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, ESI+ encontrado [M+H] =438,2.

Ejemplo 291

Método WX KKKK



(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6 -il)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

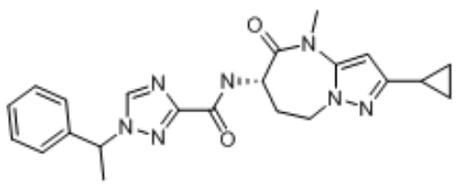
A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]

[1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (328 mg, 2,38 mmol) y 2-(bromometil)-1,1-difluoro-ciclopropano (163 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 47-77 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (57 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,45 – 4,30 (m, 4H), 4,24 – 4,09 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,61 – 2,58 (m, 1H), 2,34 – 2,32 (m, 2H), 1,87 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,80 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 2H), 0,69 – 0,64 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,74 min; *m/z* = 406,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,74 min, ESI+ encontrado [M+H] =406,1.

Ejemplo 292

Método WX LLLL



(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

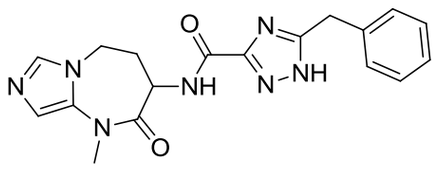
A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (328 mg, 2,38 mmol) y (1-bromoetil)benceno (176 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 55-85 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-

4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (34 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 5,82 – 5,80 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 4,12 – 4,08 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,37 – 2,33 (m, 1H), 1,86 – 1,84 (m, 4H), 0,86 – 0,84 (m, 2H), 0,67 – 0,65 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,79 min; m/z = 420,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, ESI+ encontrado [M+H] =420,1.

Ejemplo 293

Método WX BBBBBBB



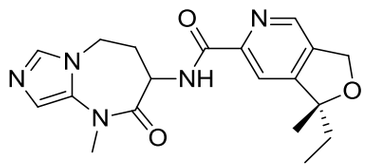
5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H- 1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-2-ona (15 mg, 0,08 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (17 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (22 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/NH_4HCO_3 al 0,05 % en agua) para dar 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin 3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (8,4 mg, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 4,45 – 4,41 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,118 min; m/z = 366,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,118 min, ESI+ encontrado [M+H] = 366,1.

Ejemplo 294

Método WX ZZZZZZ



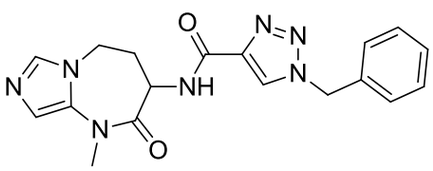
(1R)-1-etil-1-metil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin- 3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida

Una mezcla de ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridina-6-carboxílico (21 mg, 0,10 mmol), 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-2-ona (15 mg, 0,08 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (17 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (22 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/NH_4HCO_3 al 0,05 % en agua) para dar (1R)-1-etil-1-metil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3] diazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida (9,8 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,16 – 5,15 (m, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,66 – 4,41 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,21 – 2,17 (m, 1H), 1,88 – 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL-EM T_R = 1,385 min; *m/z* = 370,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,385 min, ESI+ encontrado [M+H] = 370,2.

Ejemplo 295

Método WX AAAAAA



1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1 H- 1,2,3-triazol-4-carboxamida

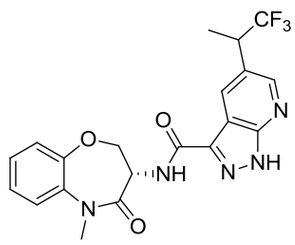
Una mezcla de ácido 1-benciltriazol-4-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), 3-amino-1-metil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-2-ona (15 mg, 0,08 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (17 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (22 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/NH_4HCO_3 al

0,05 % en agua) para dar 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (12,1 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,61 – 4,56 (m, 1H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,75 – 2,69 (m, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,329 min; *m/z* = 366,2 $(M+H)^+$.

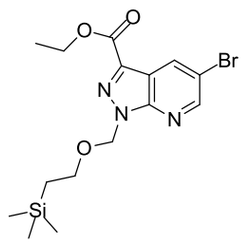
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,329 min, ESI+ encontrado [M+H] = 366,2.

Ejemplo 296

Método WX MM



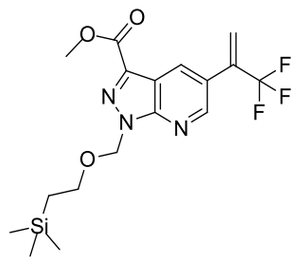
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: 5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo

A una solución de 5-bromo-1h-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,91 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió trietilamina (790 mg, 7,81 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (977 mg, 5,86 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 h y después se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 6 % en éter de petróleo) para dar 5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (560

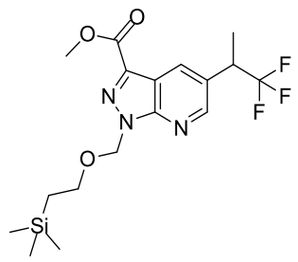
mg, 37 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 5-[1-(trifluorometil)vinil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (560 mg, 1,45 mmol), éster de hexilenglicol del ácido 1-(trifluorometil)vinilborónico (482 mg, 2,17 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (106. mg, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (944 mg, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se calentó a 110 ºC durante 1 h en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 15 % en éter de petróleo) para dar 5-[1-(trifluorometil) vinil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (450 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM T_R = 0,999 min; *m/z* = 402,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,999 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1.

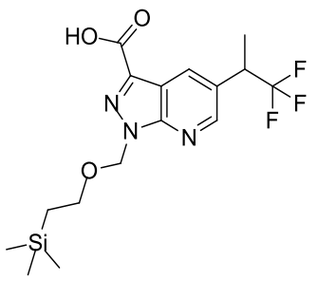


Etapa 3: 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-[1-(trifluorometil)vinil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina- 3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,37 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (40 mg, 0,04 mmol) en metanol (5 ml) se hidrogenó (0,34 MPa) a 25 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida dando 5-(2,2,2-trifluoro-

1-metil-etil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo en bruto (111 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM T_R = 0,998 min; *m/z* = 404,1 $(M+H)^+$.

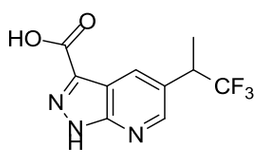
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,998 min, ESI+ encontrado [M+H] = 404,1



Etapa 4: ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b] piridina-3-carboxílico

Una mezcla de 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1-(2-trimetilsilil-etoximetil)pirazolo[3,4-b] piridina-3-carboxilato de metilo (111 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de litio hidrato (33 mg, 1,38 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 29 ºC durante 18 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). El sólido se retiró por filtración y la capa acuosa se concentró a presión reducida dando ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico en bruto (68 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM T_R = 2,077 min; *m/z* = 390,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido fórmico al 0,04 % durante 3 min) tiempo de retención 2,077 min, ESI+ encontrado [M+H] = 390,1

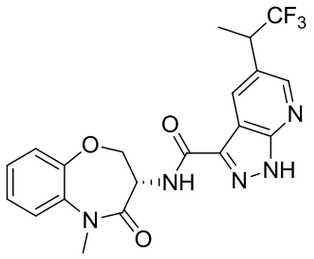


Etapa 5: ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1h-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico

A una solución de ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (68 mg, 0,17 mmol) en agua (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (4,0 M en dioxano, 0,2 ml, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h y después se concentró a presión reducida dando ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1- metil-etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (32 mg, 70 %) en

forma de un sólido de color blanco: CL-EM T_R = 0,716 min; *m/z* = 259,9 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,716 min, ESI+ encontrado [M+H] = 259,9.



Etapa 6:

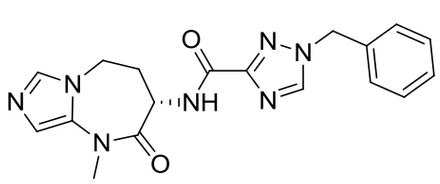
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-1h-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (32 mg, 0,12 mmol), (3s)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro- 1,5-benzoxazepin-4-ona (26 mg, 0,13 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (20 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (28 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 41-51 %/amoníaco al 0,05 % en agua) dando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida (24 mg 45 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,35 (s a, 1H), 8,72 – 8,57 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 3H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 4,71 – 4,63 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 1 H), 3,34 (m, 3H), 1,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL-EM T_R = 0,850 min; *m/z* = 434,4 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,850 min, ESI+ encontrado [M+H] = 434,4.

Ejemplo 297

Método WX CCCCCCC



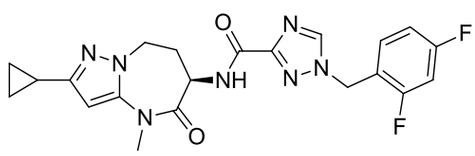
(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (20 mg, 0,055 mmol) se separó por SFC quiral (Columna: Chiralpak AS-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35 ºC) para dar
(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. (T_R = 4,174 min, 8,3 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM T_R = 1,664 min; *m/z* = 366,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,664 min, ESI+ encontrado [M+H] = 366,1.

Ejemplo 298

Método WX FFFF



(R)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

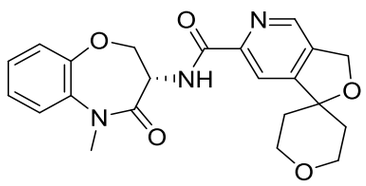
Una mezcla de (6R)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), ácido 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 26-56 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (R)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3- carboxamida (9,2 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 5,99 (s,

1H), 5,51 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,22 – 4,17 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,83 – 2,78 (m, 1H), 2,23 – 2,20 (m, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 0,93 – 0,91 (m, 2H), 0,72 – 0,70 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,79 min; *m/z* = 442,1 $(M+H)^+$.

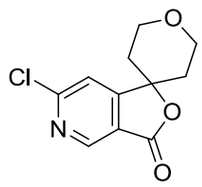
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, ESI+ encontrado [M+H] =442,1.

Ejemplo 299

Método WX EE



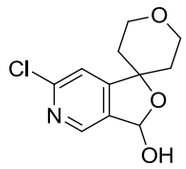
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2',3',5',6'-tetrahidro- 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piran]-6-carboxamida



Etapa 1: 6-cloroespiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-3-ona

A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,7 g, 19,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M, 10 ml, 25,0 mmol) gota a gota a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 40 min y después se añadió ácido 6-cloronicotínico (1,0 g, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante otras 2 h, y después se añadió tetrahidro-4h-piran-4-ona (1,3 g, 12,7 mmol) gota a gota. Después de la adición, la reacción se calentó hasta 25 ºC y se agitó durante 16 h antes de inactivarse mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida.

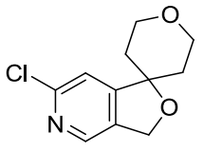
El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para dar 6-cloroespiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'- tetrahidropiran]-3-ona (900 mg, 59 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 4,01 – 3,86 (m, 2H), 3,67 – 3,64 (m, 2H), 2,31 – 2,25 (m, 2H), 1,79 – 1,61 (m, 2H).



Etapa 2: 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-3-ol

A una solución de 6-cloroespiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-3-ona (900 mg, 3,76 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M, 9,0 ml, 9,0 mmol) gota a gota a -70 ºC. Después de la adición, la agitación a -70 ºC se continuó durante 2 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 6-cloroespiro [3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-3-ol (790 mg, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM T_R = 0,49 min; *m/z* = 241,9 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 5 – 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,49/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 241,9.

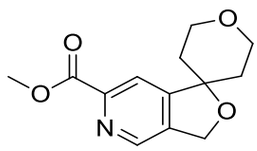


Etapa 3: 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropirano]

A una solución de 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-3-ol (400. mg, 1,66 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (944 mg, 8,28 mmol) gota a gota a 0 ºC. La reacción se agitó durante 30 min a 0 ºC, y se añadió trietilsilano (577 mg, 4,97 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 25 ºC durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'- tetrahidropirano] (340 mg, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM T_R = 0,93 min; *m/z* = 226,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 0 – 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2 min)

tiempo de retención 0,93/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 226,1.

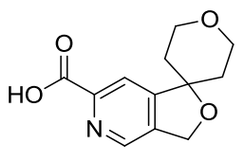


Etapa 4:

espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-6-carboxilato de metilo

Una solución de 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropirano] (340 mg, 1,41 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (103 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (1,4 g, 14,1 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 80 ºC durante 12 h en atmósfera de óxido de carbono (0,17 MPa). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-6-carboxilato de metilo (160 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM T_R = 0,55 min; *m/z* = 249,8 $(M+H)^+$.

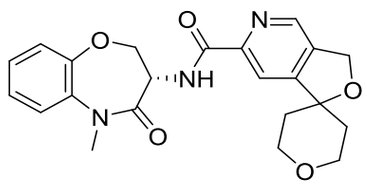
CL-EM (acetonitrilo al 5 – 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,55/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 249,8.



Etapa 5: ácido espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-6-carboxílico

Una mezcla de espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-6-carboxilato de metilo (30 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de litio hidrato (14 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución se concentró a presión reducida para dar ácido espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'- tetrahidropiran]-6-carboxílico en bruto (25 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM T_R = 1,07 min; *m/z* = 236,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 0 - 60 %en agua + ácido trifluoacético al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,07/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 236,1.



Etapa 6:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piran]-6-carboxamida

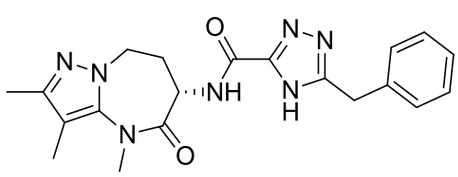
Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (20 mg, 0,11 mmol), ácido espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,4'-tetrahidropiran]-6-carboxílico (25 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,13 mmol) y 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (17 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 27-57/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,4'-piran]-6-carboxamida (19 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,05 – 5,02 (m, 1H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 3,92 – 3,41 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,68 – 1,65 (m, 2H). CL-EM T_R = 2,20 min; *m/z* = 410,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 0 - 60 %en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 2,20/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 410,1.

Ejemplo 300

Método WX EEEEE



(S)-5-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

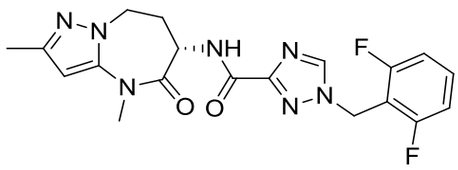
Una mezcla de ácido 5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol) (6S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de

N[1]-((etilimino)metileno)-*N*[3],*N*[3]-dimetilpropano-1,3-diamina (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/bicarbonato de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-5-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (12,2 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 – 7,23 (m, 5H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 4,22 – 4,18 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,18 – 2,16 (m, 4H), 2,00 (s, 3H). CL-EM T_R = 0,74 min; *m/z* = 394,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,74 min, ESI+ encontrado [M+H] = 394,1.

Ejemplo 301

Método WX MMM



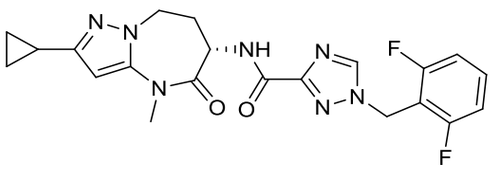
(S)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (86 mg, 0,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 2-(bromometil)-1,3-difluoro-benceno (52 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 45 - 75 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (23,8 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,48 – 4,46 (m, 1H), 4,27 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,83 – 2,77 (m, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,739 min, *m/z* = 416,1 $(M + H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,739 min, ESI+ encontrado [M+H] = 416,1.

Ejemplo 302

Método WX MMMM



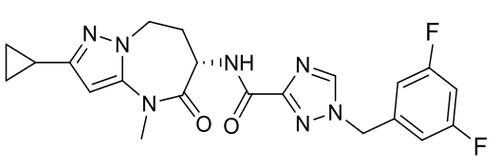
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (79 mg, 0,57 mmol) y 2-(bromometil)-1,3-difluoro-benceno (47 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 52-82 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)- 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (29 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,28 – 4,24 (m, 1H), 4,22 – 4,18 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,24 – 2,22 (m, 1H), 1,91 – 1,88 (m, 1H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,74 – 0,72 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,78 min; *m/z* = 422,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,78 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,2

Ejemplo 303

Método WX NNNN



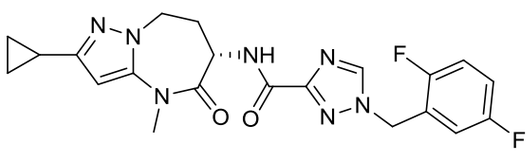
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (66 mg, 0,48 mmol) y bromuro de 3,5-difluorobencilo (47 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 55-85 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(3,5-difluorobencil)- 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (18,4 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 1H), 1,91 – 1,87 (m, 1H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,74 – 0,71 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,80 min; *m/z* = 442,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, ESI+ encontrado [M+H] =442,1.

Ejemplo 304

Método WX OOOO



(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

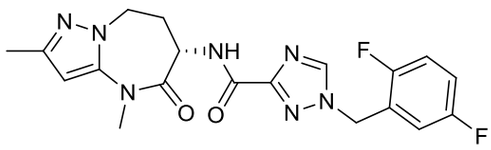
A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (79 mg, 0,57 mmol) y bromuro de 2,5-difluorobencilo (47 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 53-83 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)- 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (15,5 mg, 18 %) en forma de un sólido de color

blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,30 – 4,26 (m, 2H), 4,25 – 4,21 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,54 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,33 (m, 1H), 1,85 – 1,83 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 2H), 0,68 – 0,64 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,78 min; *m/z* = 442,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,78 min, ESI+ encontrado [M+H] =442,1.

Ejemplo 305

Método WX LLL



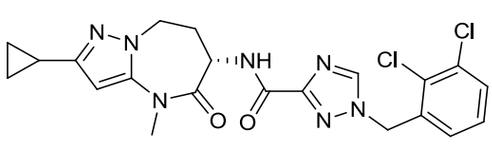
(S)-1-(2,5-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]- 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (86 mg, 0,62 mmol) y bromuro de 2,5-difluorobencilo (52 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 50 - 80 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-1-(2,5-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (28,4 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,30 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,751 min, *m/z* = 416,1 $(M + H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,751 min, ESI+ encontrado [M+H] =416,1.

Ejemplo 306

Método WX PPPP



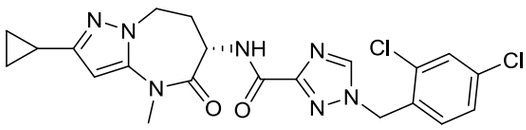
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(2,3-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (79 mg, 0,57 mmol) y bromuro de 2,3-diclorobencilo (55 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 55-85 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,3-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (13,6 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,31 – 4,23 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 1,85 – 1,83 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 2H), 0,68 – 0,64 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,83 min; *m/z* = 474,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,83 min, ESI+ encontrado [M+H] =474,1.

Ejemplo 307

Método WX QQQQ



(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(2,4-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

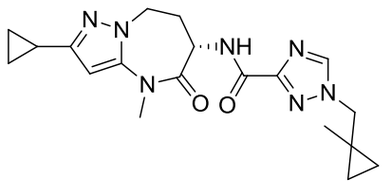
A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (79 mg, 0,57 mmol) y bromuro de 2,4-diclorobencilo (55 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (metanol al 60-90 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-i

l)- 1-(2,4-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (16,7 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 4,17 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 0,93 – 0,91 (m, 2H), 0,77 – 0,71 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,83 min; *m/z* = 474,1 $(M+H)^+$.

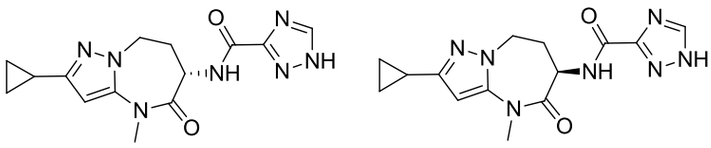
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,83 min, ESI+ encontrado [M+H] =474,1.

Ejemplo 308

Método WX IIII



(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y
(R)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-5-ona (3,6 g, 16,3 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3-diamina (4,4 g, 24,5 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (220 mg, 1,63 mmol) y ácido 1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (2,2 g, 19,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol al 0-3 % en diclorometano) para dar N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (2,6 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM T_R = 1,068 min; *m/z* = 316,1 $(M+H)^+$.

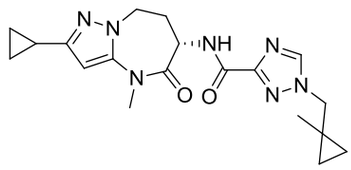
CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 30 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,068 min, ESI+ encontrado [M+H] = 316,1.

2,4 g de este material se separó por SFC quiral para dar:

(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (pico 1, tiempo de retención: 3,657 min) (700 mg, 28 %).

(R)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (pico 2, tiempo de retención: 4,150 min) (900 mg, 36 %).

Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 50 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: mantenido al 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min Caudal: 4 ml/min Temp. de columna: 40 ºC.



Etapa 2:

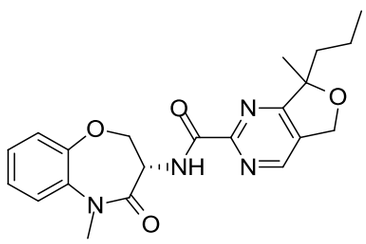
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (126 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato potásico (88 mg, 0,63 mmol) y 1-(yodometil)-1-metil-ciclopropano (93 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 0 % al 40 % en agua e hidróxido de amonio al 0,1 %) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)- 1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (30 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,30 – 4,24 (m, 1H), 4,22 – 4,19 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,27 – 2,24 (m, 1H), 1,92 – 1,87 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,75 – 0,71 (m, 4H), 0,47 – 0,44 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,96 min; *m/z* = 384,3 $(M+H)^+$.

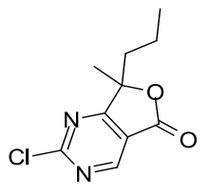
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 2 min) tiempo de retención 0,96 min, ESI+ encontrado [M+H] = 384,3.

Ejemplo 309

Método WX N

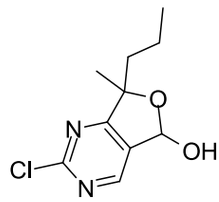


7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-propil-5,7- dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida



Etapa 1: 2-cloro-7-metil-7-propilfuro[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona

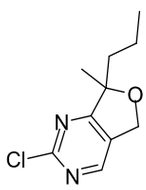
A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (13,4 g, 94,6 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M, 50,5 ml, 126,2 mmol) gota a gota a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 40 min y después se añadió ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (5,0 g, 31,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante otras 2 h, y después se añadió 2-pentanona (5,4 g, 63,1 mmol) gota a gota. Después de la adición, la reacción se calentó hasta 25 ºC y se agitó durante 16 h antes de inactivarse mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 10 % en éter de petróleo) dando 2-cloro-7-metil-7-propilfuro[3,4-d] pirimidin-5(7H)-ona (1,9 g, 26 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 (s, 1H), 2,06 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,39 – 1,36 (m, 1H), 0,99 – 0,95 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 3H).



Etapa 2: 2-cloro-7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol

A una solución agitada de 2-cloro-7-metil-7-propilfuro[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona (1,9 g, 8,3 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M, 20,8 ml, 20,8 mmol) gota a gota a -78 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y tartrato de potasio y sodio acuoso saturado (30 ml). La agitación se continuó durante 2 h a 25 ºC y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) dando 2-cloro-7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin- 5-ol (820 mg, 43 %) como un aceite de color amarillo claro: CL-EM T_R = 0,640 min; *m/z* = 228,7 $(M+H)^+$.

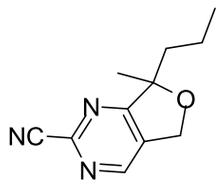
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,640 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 228,7.



Etapa 3: 2-cloro-7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina

A una solución agitada de 2-cloro-7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol (820 mg, 3,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,33 ml, 17,9 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min, después se añadió trietilsilano (2,86 ml, 17,9 mmol) gota a gota a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 25 ºC y se agitó durante 15 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 10 % en éter de petróleo) dando 2-cloro-7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (700 mg, 92 %) como un aceite de color amarillo claro.

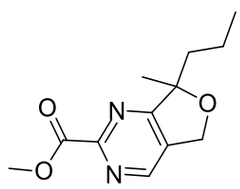
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,707 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 212,8.



Etapa 4: 7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución agitada de 2-cloro-7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (700 mg, 3,3 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió una solución de cianuro sódico (322 mg, 6,6 mmol) en agua (5 ml) y 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (74 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y después se vertió en agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 10 % en éter de petróleo) dando 7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo (200 mg, 30 %) como un aceite de color amarillo claro: CL-EM T_R = 0,708 min; *m/z* = 203,8 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,708 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 203,8.

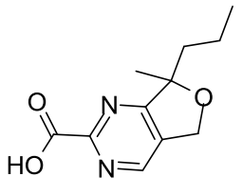


Etapa 5:

7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo

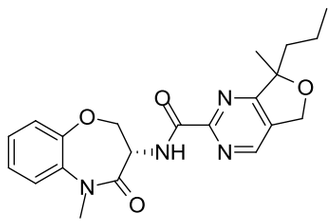
A una solución agitada de 7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo (200 mg, 0,98 mmol) en metanol (4 ml) se añadió ácido clorhídrico (4,0 M en MeOH, 2,5 ml, 10 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó hasta 25 ºC y se agitó durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida dando 7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo en bruto (120 mg, 52 %) en forma de sólidos de color blanco: CL-EM T_R = 0,656 min; *m/z* = 236,9 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,656 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 236,9.



Etapa 6: ácido 7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxílico

Una mezcla de 7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0,51 mmol) e hidróxido de litio (121 mg, 5,1 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (6 ml) se agitó durante 20 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M) y después se extrajo con acetato de etilo (3 × 45 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida dando ácido 7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro [3,4-d]pirimidina-2-carboxílico en bruto (100 mg, 88 %) como un aceite de color amarillo claro, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



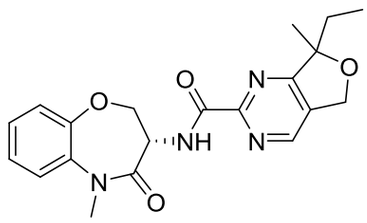
Etapa 7:
7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 7-metil-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxílico (48 mg, 0,22 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (35 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (42 mg, 0,22 mmol) y 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (29 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 36-66 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) dando 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida (33,5 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 5,20 – 5,12 (m, 2H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 4H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,89 – 0,85 (m, 3H). CL-EM T_R = 1,056 min; *m/z* = 397,2 $(M+H)^+$.

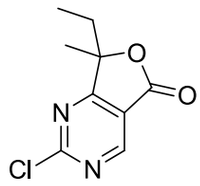
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,056 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 397,2.

Ejemplo 310

Método WX AA

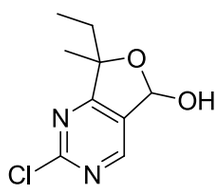


7-etil-7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5, 7- dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida



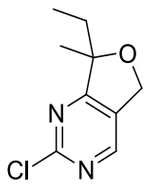
Etapa 1: 2-cloro-7-etil-7-metilfuro[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona

A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (13,5 g, 95,6 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M, 50 ml, 125,0 mmol) gota a gota a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 40 min y después se añadió ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (5,0 g, 31,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante otras 2 h, y después se añadió butan-2-ona (6,8 g, 94,6 mmol) gota a gota. Después de la adición, la reacción se calentó hasta 25 ºC y se agitó durante 16 h antes de inactivarse mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-7-etil-7-metilfuro[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona (1,0 g, 15 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 0,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



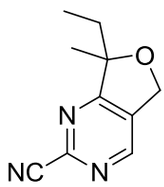
Etapa 2: 2-cloro-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol

A una solución de 2-cloro-7-etil-7-metilfuro[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona (1,0 g, 4,7 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M, 9,4 ml, 9,4 mmol) gota a gota a -70 ºC. Después de la adición, la agitación a -70 ºC se continuó durante 2 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol (0,70 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 2-cloro-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina

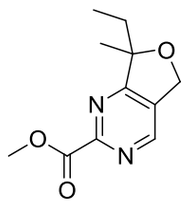
A una solución de 2-cloro-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol (700 mg, 3,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,86 g, 63,5 mmol) gota a gota a 0 ºC. La reacción se agitó durante 30 min a 0 ºC, y se añadió trietilsilano (1,9 g, 16,5 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 25 ºC durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 15 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d] pirimidina (450 mg, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo.



Etapa 4: 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo

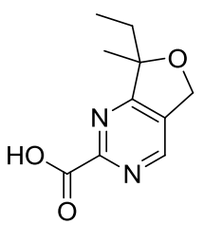
A una solución agitada de 2-cloro-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (450 mg, 2,27 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) y agua (2 ml) se añadió cianuro sódico (222

mg, 4,54 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (74 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y después se vertió en agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo (140 mg, 33 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



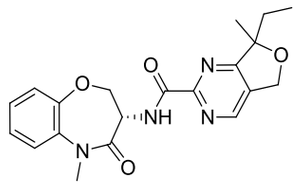
Etapa 5: 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo

A una solución de 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo (140 mg, 0,74 mmol) en metanol (4 ml) se añadió ácido clorhídrico (4,0 M en MeOH, 2,0 ml, 8 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó hasta TA y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2- carboxilato de metilo en bruto (120 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 6: ácido 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxílico

Una mezcla de 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0,54 mmol) e hidróxido de litio hidrato (113 mg, 2,70 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. Después de la evaporación del disolvente orgánico a presión reducida, el residuo acuoso se ajustó a pH = 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxílico en bruto (90 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 7:

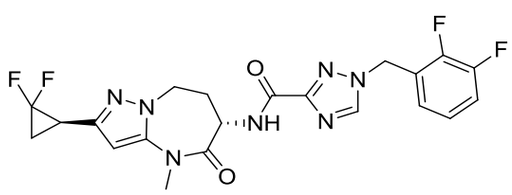
7-etil-7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5 -benzoxazepin-4-ona (20 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (22 mg, 0,11 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (15 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 31-61 %/NH_4OH al 0,05 % en agua) para dar 7-etil-7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida (24,20 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,19 – 5,15 (m, 2H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,47 – 4,44 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,01 – 1,85 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL-EM T_R = 0,793 min; *m/z* = 383,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 5 - 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,793 min, ESI+ encontrado [M+H] = 383,1.

Ejemplo 311

Método WX YYYYY



1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

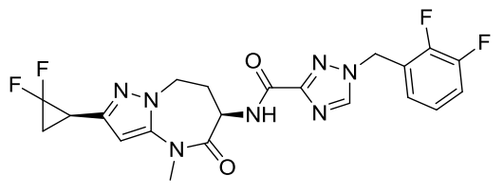
Una mezcla de (S)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (60 mg, 0,23 mmol), ácido (1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxílico (84 mg, 0,35 mmol),

1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (47 mg, 0,35 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (63 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (11,9 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,84 – 2,79 (m, 2H), 2,26 – 2,21 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,81 min; *m/z* = 478,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,81 min, ESI+ encontrado [M+H] =478,2.

Ejemplo 312

Método WX SSSSS



1-(2,3-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

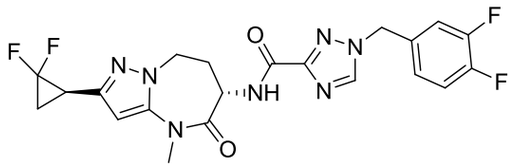
Una mezcla de (R)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxílico (42 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a

presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar 1-(2,3-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (38,8 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,36 – 4,34 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,28 – 2,26 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,80 min; *m/z* = 478,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, ESI+ encontrado [M+H] = 478,1.

Ejemplo 313

Método WX ZZZZZ



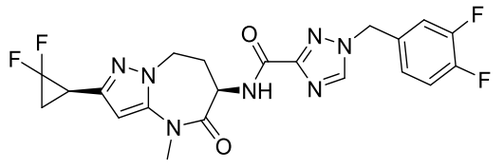
1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8 tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (60 mg, 0,23 mmol), ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (84 mg, 0,35 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (47 mg, 0,35 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (63 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 32-62 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (18 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,36 – 4,34 (m, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 2H), 2,27 – 2,26 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,81 min; *m/z* = 478,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,81 min, ESI+ encontrado [M+H] =478,1.

Ejemplo 314

Método WX TTTTT



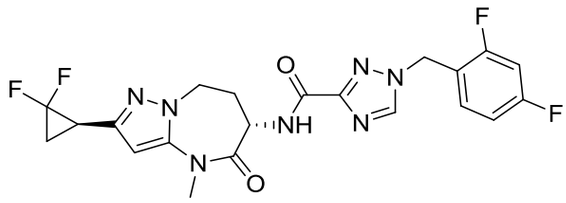
1-(3,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (R)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxílico (42 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 31-61 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar 1-(3,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (37,1 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,20 – 7,19 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,37 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,28 – 2,27 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,81 min; *m/z* = 478,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,81 min, ESI+ encontrado [M+H] = 478,1.

Ejemplo 315

Método WX AAAAAA



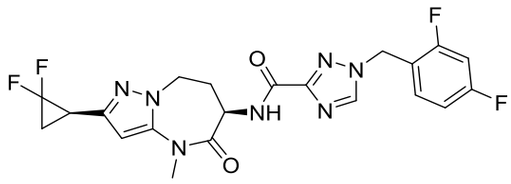
1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (60 mg, 0,23 mmol), ácido 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxílico (84 mg, 0,35 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (47 mg, 0,35 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (63 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (28,8 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,01 – 7,00 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,52 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,82 – 2,80 (m, 2H), 2,26 – 2,23 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,80 min; *m/z* = 478,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, ESI+ encontrado [M+H] =478,1.

Ejemplo 316

Método WX UUUUU



1-(2,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

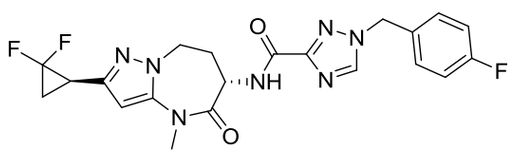
Una mezcla de (R)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxílico (42 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar 1-(2,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (24,2 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,27 – 2,26 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,80 min; *m/z* = 478,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, ESI+ encontrado [M+H] = 478,2.

Ejemplo 317

Método WX BBBBBB



N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

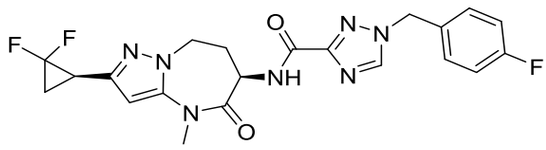
Una mezcla de (S)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (60 mg, 0,23 mmol), ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (78 mg, 0,35 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (47 mg, 0,35 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (63 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida(18,3 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,35 – 4,33 (m, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 1H),

3,30 (s, 3H), 2,84 – 2,78 (m, 2H), 2,27 – 2,25 (m, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,80 min; *m/z* = 460,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, ESI+ encontrado [M+H] =460,1.

Ejemplo 318

Método WX VVVVV



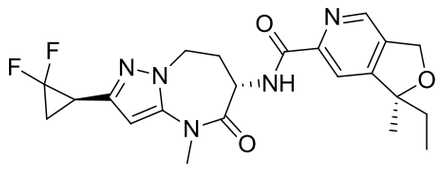
N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (R)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (39 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 31 - 61 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1 H- 1,2,4-triazol-3-carboxamida (17,1 mg, 31,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 2H), 7,11 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,37 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,28 – 2,27 (m, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,79 min; *m/z* = 460,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, ESI+ encontrado [M+H] = 460,1.

Ejemplo 319

Método WX CCCCCC



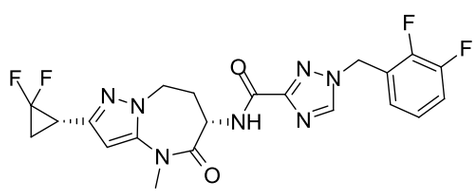
(S)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (60 mg, 0,23 mmol), ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c] piridina-6-carboxílico (58 mg, 0,28 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (47 mg, 0,35 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (63 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 35-65 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida (25 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,19 – 5,15 (m, 2H), 4,55 – 4,39 (m, 1H), 4,38 – 4,35 (m, 1H), 4,30 – 4,26 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,26 – 2,25 (m, 1H), 1,94 – 1,78 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 0,78 – 0,74 (m, 3H). CL-EM T_R = 0,83 min; *m/z* = 446,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,83 min, ESI+ encontrado [M+H] =446,1.

Ejemplo 320

Método WX PPPPP



1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

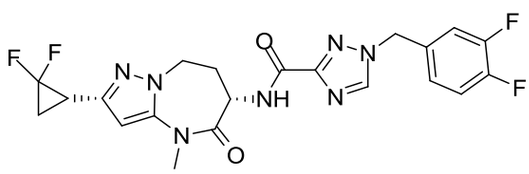
Una mezcla de (S)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo

[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4- triazol-3-carboxílico (42 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/ hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro -4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (13,7 mg, 24 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,28 – 2,24 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,82 – 1,74 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,00 min; *m/z* = 478,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,00 min, ESI+ encontrado [M+H] =478,2.

Ejemplo 321

Método WX OOOOO



1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

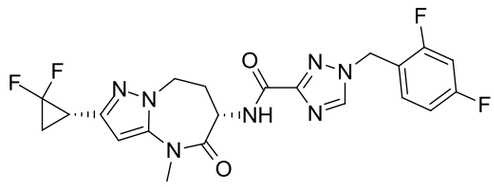
Una mezcla de (S)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 1-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,4- triazol-3-carboxílico (42 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (39 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)- 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (16,1 mg, 28 %) en forma de un sólido de color

blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 2H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,91 – 2,75 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,01 min; *m/z* = 478,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,01 min, ESI+ encontrado [M+H] =478,2.

Ejemplo 322

Método WX QQQQQ



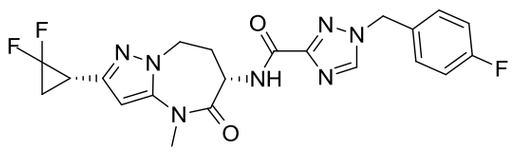
1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (42 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (28,4 mg, 50 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90 – 2,76 (m, 2H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,00 min; *m/z* = 478,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,00 min, ESI+ encontrado [M+H] =478,2.

Ejemplo 323

Método WX RRRRR



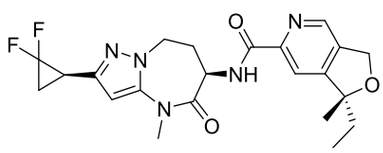
N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (39 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (23,4 mg, 43 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 6,0, 8,4 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,99 min; *m/z* = 460,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,99 min, ESI+ encontrado [M+H] =460,2.

Ejemplo 324

Método WX WWWWW



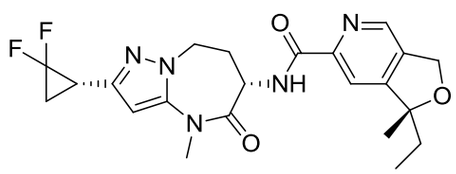
(R)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida

Una mezcla de (R)-6-amino-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c] piridina-6-carboxílico (24 mg, 0,12 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 42 - 62 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para dar (R)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida (20 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,21 – 5,16 (m, 2H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,39 – 4,37 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,94 – 2,79 (m, 2H), 2,28 – 2,26 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 0,84 min; *m/z* = 446,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,84 min, ESI+ encontrado [M+H] = 446,2.

Ejemplo 325

Método WX XXXXX



(R)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxamida

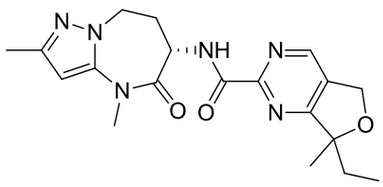
Una mezcla de (S)-6-amino-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (30 mg, 0,12 mmol), ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c] piridina-6-carboxílico (29 mg, 0,14 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/0,05 %

cloruro de amonio en agua) para dar (R)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro [3,4-c]piridina-6-carboxamida (20 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,20 – 5,16 (m, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 0,76 (t, *J* = 3,6 Hz, 3H). CL-EM T_R = 1,08 min; *m/z* = 446,3 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,08 min, ESI+ encontrado [M+H] = 446,3.

Ejemplo 326

Método WX OO



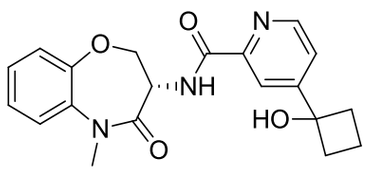
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), (S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (20 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-((etilimino)metileno)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropano-1,3- diamina (22 mg, 0,11 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (16 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 31-61 %/NH_4OH al 0,05 % en agua) para dar N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida (29,0 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,18 – 5,12 (m, 2H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,34 – 4,25 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,32 – 2,27 (m, 4H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). CL-EM T_R = 0,729 min; *m/z* = 385,1 $(M+H)^+$.

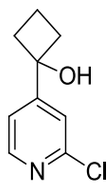
CL-EM (acetonitrilo al 5 - 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,729 min, ESI+ encontrado [M+H] = 385,1.

Ejemplo 327

Método WX O

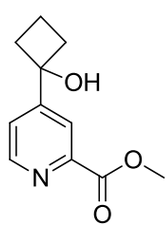


(S)-4-(1-hidroxiciclobutil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida



Etapa 1: 1-(2-cloro-4-piridil)ciclobutanol

A una solución de 2-cloro-4-yodopiridina (2,4 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió cloruro de isopropil magnesio (13,0 ml, 13,0 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) a - 45 ºC durante 5 min en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 45 min a -45 ºC, se añadió ciclobutanona (2,1 g, 30,0 mmol). La mezcla se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante 15 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 × 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 10 % en éter de petróleo) para dar 1-(2-cloro-4-piridil)ciclobutanol (500 mg, 27 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

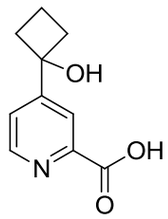


Etapa 2: 4-(1-hidroxiciclobutil)picolinato de metilo

Una mezcla de dicloruro de 1,1’-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (80 mg, 0,11 mmol), trietilamina (331 mg, 3,27 mmol) y 1-(2-cloro-4-piridil)ciclobutanol (200 mg, 1,09 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 70 ºC durante 15 h en atmósfera de óxido de carbono (0,24 MPa). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de

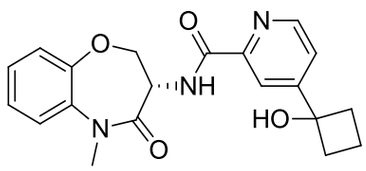
etilo del 0 % al 10 % en éter de petróleo) dando 4-(1-hidroxiciclobutil)picolinato de metilo (120 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM T_R = 0,554 min; *m/z* = 207,8 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,554 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 207,8.



Etapa 3: ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)picolínico

Una mezcla de 4-(1-hidroxiciclobutil)picolinato de metilo (60 mg, 0,29 mmol) e hidróxido potásico (32 mg, 0,58 mmol) en etanol (4 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 2 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, y la capa acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La capa acuosa se concentró a presión reducida dando ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)picolínico en bruto (100 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 4:
(S)-4-(1-hidroxiciclobutil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida

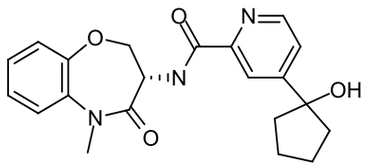
Una mezcla de ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)picolínico (100,0 mg, 0,52 mmol), (3S)-3-amino- 5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (30,0 mg, 0,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (25,0 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (35,9 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) dando (S)-4-(1-hidroxiciclobutil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)picolinamida (30,0 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,70 (m, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 5,06 – 4,99 (m, 1H), 4,67 – 4,63 (m, 1H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 3,43 (s, 3H),

2,52 – 2,36 (m, 4H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,992 min; *m/z* = 368,2 $(M+H)^+$.

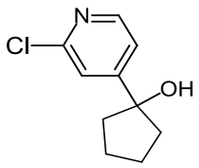
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,992 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 368,2.

Ejemplo 328

Método WX E



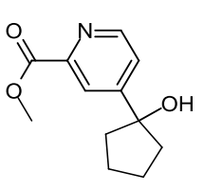
(S)-4-(1-hidroxiciclopentil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3- il)picolinamida



Etapa 1: 1-(2-cloropiridin-4-il)ciclopentanol

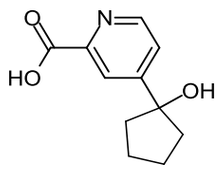
A una solución de 2-cloro-4-yodopiridina (5,0 g, 20,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió cloruro de isopropil magnesio (1,0 M, 27,2 ml, 27,2 mmol) gota a gota a -45 ºC durante 5 min. La agitación a -45 ºC se continuó durante 45 min, se añadió ciclopentanona (5,3 g, 62,7 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante otras 15 h antes de inactivarse mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 1-(2-cloropiridin-4-il) ciclopentanol (500 mg, 12 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM T_R = 1,42 min; *m/z* = 198,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,42 min, ESI+ encontrado [M+H] =198,1



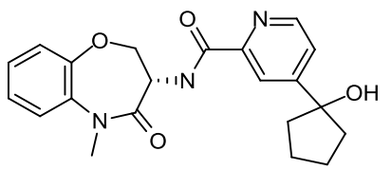
Etapa 2: 4-(1-hidroxiciclopentil)picolinato de metilo

Una mezcla de 1-(2-cloropiridin-4-il) ciclopentanol (100 mg, 0,5 mmol), trietilamina (154 mg, 1,5 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio) (37 mg, 0,05 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a 70 ºC durante 15 h en la atmósfera de óxido de carbono (0,24 MPa). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) dando 4-(1-hidroxiciclopentil)picolinato de metilo (80 mg, 71 %) como un aceite de color amarillo claro, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3: ácido 4-(1-hidroxiciclopentil)picolínico

Una mezcla de 4-(1-hidroxiciclopentil)picolinato de metilo (80 mg, 0,36 mmol) e hidróxido potásico (40 mg, 0,72 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (2,0 M). La mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(1-hidroxiciclopentil)picolínico en bruto (60 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 4:
(S)-4-(1-hidroxiciclopentil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3- il)picolinamida

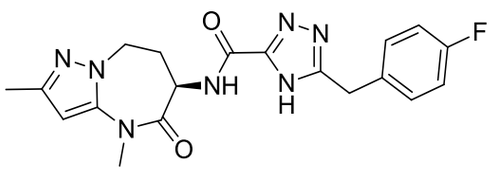
Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (30,0 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (33,7 mg, 0,18 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (23,7 mg, 0,18 mmol) y ácido 4-(1-hidroxiciclopentil)picolínico (36,0 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) dando

(S)-4-(1-hidroxiciclopentil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il) picolinamida (25,9 mg, 57,4 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 5,05 – 4,96 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 8H). CL-EM T_R = 1,03 min; *m/z* = 382,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,03 min, ESI+ encontrado [M+H] =382,2.

Ejemplo 329

Método WX YY



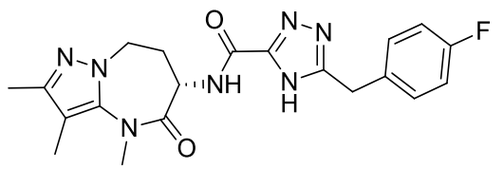
(R)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(4- fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (82 mg, 0,37 mmol), (6R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (60 mg, 0,31 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (63 mg, 0,46 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (83 mg, 0,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 12 - 42 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (R)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (17,5 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,735 min; *m/z* = 398,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,735 min, ESI+ encontrado [M+H] =398,1.

Ejemplo 330

Método WX JJJJJ



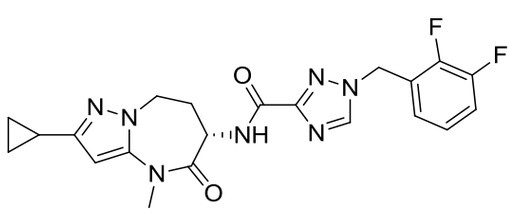
(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-[(3-fluorofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (76 mg, 0,35 mmol), (6S)-6-amino-2,3,4-trimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-5-ona (60 mg, 0,29 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (58 mg, 0,43 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (78 mg, 0,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 15-45 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-5-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro 4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (29,5 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 – 7,27 (m, 2H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 4,22 – 4,20 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,80 – 2,73 (m, 1H), 2,19 – 2,17 (m, 4H), 2,00 (s, 3H). CL-EM T_R = 0,754 min; *m/z* = 412,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,754 min, ESI+ encontrado [M+H] =412,1.

Ejemplo 331

Método WX CCCC



(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

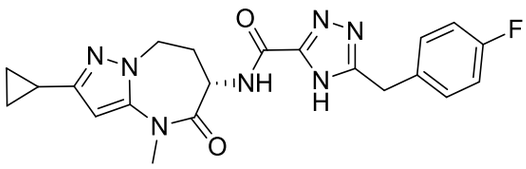
Una mezcla de ácido 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (26 mg, 0,11 mmol),

(6S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin- 5-ona (20 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg, 0,14 mmol) y 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 % en agua y 0,05 % hidrógeno cloruro) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (18,9 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,19 – 7,18 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,73 – 4,69 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,03 – 2,01 (m, 1H), 1,16 – 1,14 (m, 2H), 0,93 – 0,91 (m, 2H). CL-EM T_R = 1,00 min; *m/z* = 442,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,00 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,1.

Ejemplo 332

Método WX DDDD



(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

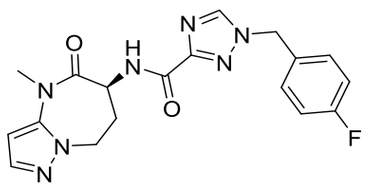
Una mezcla de ácido 5-[(4-fluorofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (30 mg, 0,14 mmol), (6S)-6-amino -2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin -5-ona (20 mg, 0,09 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (18 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (26 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 28-58 % en agua y 0,05 % hidrógeno cloruro) para dar (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (23 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): 7,35 – 7,32 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,90 –2,79

(m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,05 – 1,03 (m, 2H), 0,87 – 0,78 (m, 2H). CL-EM T_R = 1,18 min; *m/z* = 424,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,18 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 424,1.

Los compuestos de los **Ejemplos 333-338** y los métodos para su preparación se muestran en la Tabla 3 en lo sucesivo.

Ejemplo 339



1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

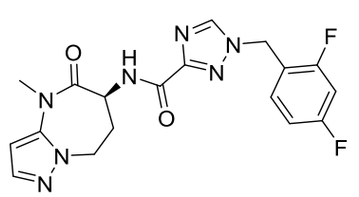
Método B

(57 mg, 89 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,40 – 4,11 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H).

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,62 min, ESI+ encontrado [M+H] = 384,2.

Ejemplo 340



1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

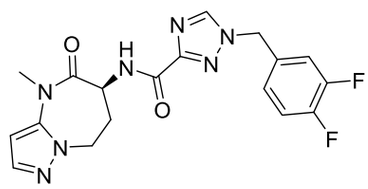
Método B

(53 mg, 79 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 1H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,46 – 4,09 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H).

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,69 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1.

Ejemplo 341



1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

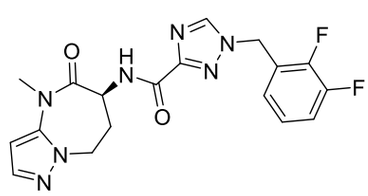
Método B

(68 mg, 99 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,11 (m, 2H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,42 – 4,13 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H).

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,77 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1.

Ejemplo 342



1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida Método B

Método B

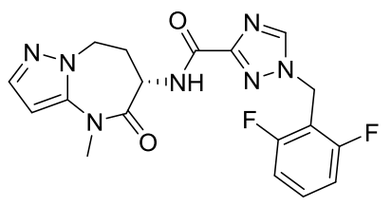
(52 mg, 78 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,35 (m, 3H), 7,30 – 7,04 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,43 – 4,12 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 1H).

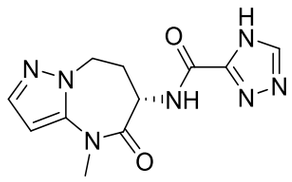
CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,69 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1.

Ejemplo 343

Método GH1



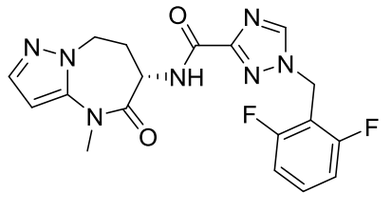
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2 ,4- triazol-3-carboxamida

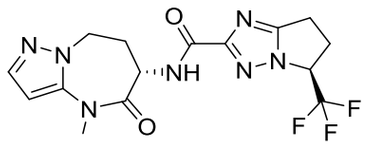
A una solución de (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (1200 mg, 6,66 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (15 ml) se añadió ácido 4H-1,2,4-triazol-3- carboxílico (904 mg, 8,0 mmol, 1,2 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (3,48 ml, 20,0 mmol, 3,0 equiv.), y PYAOP (4159 mg, 7,66 mmol, 1,15 equiv.) en último lugar. La mezcla de reacción se agitó durante una noche después se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) dando N(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (1500 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco que se usa tal cual en la siguiente etapa. CL-EM T_R = 0,71 min [método de 2 min], *m/z* = 256 $[M + H]^+$.



Etapa 2: 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una suspensión de N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (500 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato potásico (502 mg, 3,63 mmol, 2,0 equiv.) seguido de bromuro de 2,6-difluorobencilo (465 mg, 2,18 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC dando 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (348 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,42 – 4,09 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H). CL-EM T_R = 3,67 min [método de 10 min], *m/z* = 402,2 $[M + H]^+$.

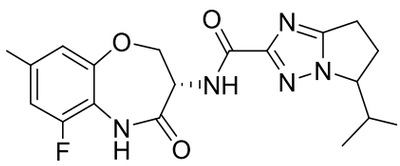
Ejemplo 344



(5S)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona y (S)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO G11. Rendimiento de la etapa final: 71 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,49 (td, *J* = 7,8, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 2H), 4,20 (ddd, *J* = 14,5, 12,7, 6,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 – 2,92 (m, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 1H). CL-EM T_R = 3,38 min [método de 10 min], *m/z* = 384,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 345

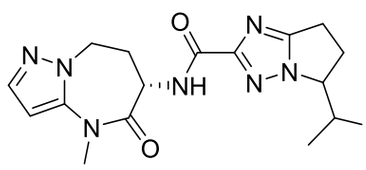


N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

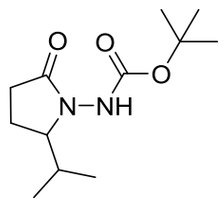
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-amino-6-fluoro-8-metil-2,3-dihidrobenzo [b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona y 5-metil-4-oxo-hexanoato de etilo comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO GH2. Rendimiento de la etapa final: 47 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,90 – 4,80 (m, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 4,47 (dd, *J* = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J* = 9,1, 4,9 Hz, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 2H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,48 – 2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 0,95 (dd, *J* = 6,9, 1,5 Hz, 3H), 0,81 (dd, *J* = 6,9, 0,9 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,76 min [método de 10 min], *m/z* = 388,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 346

Método GH2



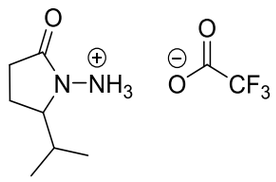
5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida



Etapa 1: (2-isopropil-5-oxopirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo

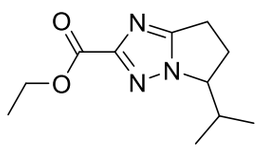
A una solución de 5-metil-4-oxo-hexanoato de etilo (1000 mg, 5,80 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió ácido acético (10 ml, 174,5 mmol, 30 equiv.) y carbazato de terc-butilo (1151 mg, 8,71 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se

agitó durante 16 h a 50 °C. Después de enfriar la mezcla a TA, se añadió cianoborohidruro sódico (547 mg, 8,71 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente 4 h a TA. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con Na_2HPO_4 al 10 % (150 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2HPO_4 al 10 % (2 x 150 ml), agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) dando (2-isopropil-5-oxopirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (800 mg, 57 % de rendimiento) que se usa tal cual en la siguiente etapa. CL-EM T_R = 1,20 min [método de 2 min], *m/z* = 243 $[M + H]^+$.



Etapa 2: 2,2,2-trifluoroacetato de 2-isopropil-5-oxopirrolidin-1-aminio

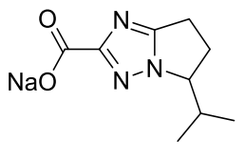
A una solución de (2-isopropil-5-oxopirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a TA. Se añadió tolueno (10 ml), y la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se volvió a suspender en tolueno y se concentró a sequedad dos veces más dando 2,2,2-trifluoroacetato de 2-isopropil-5-oxopirrolidin-1-aminio en forma de un aceite incoloro que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM T_R = 0,80 min [método de 2 min], *m/z* = 143 $[M + H]^+$ para $C_7H_{15}N_2O$.



Etapa 3: 5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo

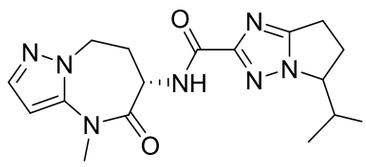
A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-isopropil-5-oxopirrolidin-1-aminio (850 mg, 3,3 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (0,48 ml, 500 mg, 3,5 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA, y después se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de

isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) dando 5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (102 mg, 14 % de rendimiento) que se usa tal cual en la siguiente etapa. CL-EM T_R = 1,08 min [método de 2 min], *m/z* = 224 $[M + H]^+$.



Etapa 4: 5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de sodio

A una solución de 5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de etilo (106 mg, 0,47 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (0,5 ml, 1,0500 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 50 °C, después se concentró a sequedad al vacío dando 5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxilato de sodio en forma de un sólido de color pardo que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM T_R = 0,90 min [método de 2 min], *m/z* = 196 $[M + H]^+$ para $C_9H_{13}N_3O_2$.

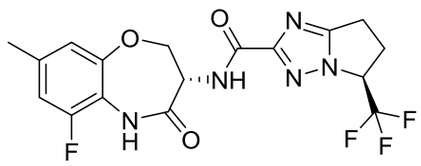


Etapa 5:
5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

A una solución de (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (35 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió 5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxilato de sodio (52 mg, 0,237 mmol, 1,22 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (0,102 ml, 0,58 mmol, 3,0 equiv.), y PYAOP (127 mg, 0,23 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC dando
5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (68 mg, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,45 (dd, *J* = 11,1, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,0, 0,6 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 2,0, 1,2 Hz, 1H), 4,45 – 4,24 (m,

3H), 4,24 – 4,11 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,78 – 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,28 (m, 2H), 2,15 (pd, *J* = 6,8, 4,7 Hz, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 3H). CL-EM T_R = 3,71 min [método de 10 min], *m/z* = 358,2 $[M + H]^+$.

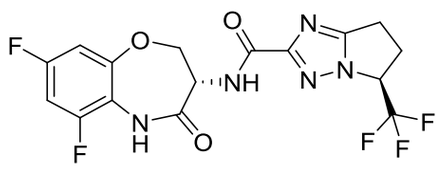
Ejemplo 347



(5S)-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluoro metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-amino-6-fluoro-8-metil-2,3-dihidrobenzo [b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona y (S)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO G11. Rendimiento de la etapa final: 57 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,01 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (ddd, *J* = 10,7, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,58 – 5,43 (m, 1H), 4,86 (dt, *J* = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,2, 10,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 3,16 – 2,96 (m, 3H), 2,84 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 3H). CL-EM T_R = 4,60 min [método de 10 min], *m/z* = 414,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 348

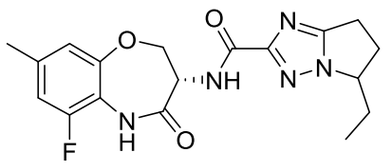


(5S)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluoro metil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]oxazepin-4(5H)-ona y (S)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO G11. Rendimiento de la etapa final: 84 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24

(ddd, *J* = 10,4, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 9,4, 2,9, 1,8 Hz, 1H), 5,57 – 5,44 (m, 1H), 4,92 (dt, *J* = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 11,1, 10,2 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 3,15 – 2,97 (m, 4H), 2,83 – 2,71 (m, 1H). CL-EM T_R = 4,34 min [método de 10 min], *m/z* = 418,1 $[M + H]^+$.

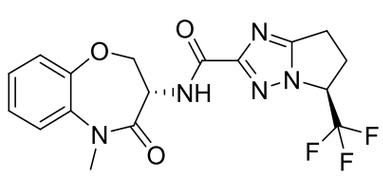
Ejemplo 349



5-etil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-amino-6-fluoro-8-metil-2,3-dihidrobenzo [b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona y 4-oxo-hexanoato de etilo comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO GH2. Rendimiento de la etapa final: 23 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (ddd, *J* = 10,7, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,90 – 4,79 (m, 1H), 4,58 (ddd, *J* = 11,2, 10,1, 5,5 Hz, 1H), 4,46 (ddd, *J* = 10,1, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 3H), 2,37 – 2,31 (m, 1H), 2,30 (t, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,64 (m, 1H), 0,91 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,44 min [método de 10 min], *m/z* = 374,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 350

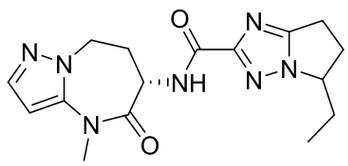


(5S)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-6,7- dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4] oxazepin-4(5H)-ona y (S)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO G11. Rendimiento de la etapa final: 84 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55

– 7,47 (m, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 5,56 – 5,44 (m, 1H), 4,84 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,12 – 2,97 (m, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 1H). CL-EM T_R = 4,86 min [método de 10 min], *m/z* = 396,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 351

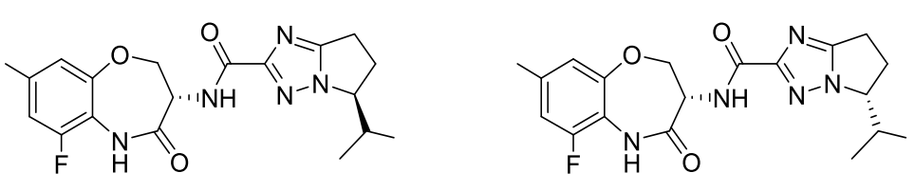


5-etil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5-ona y 4-oxo-hexanoato de etilo comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO GH2. Rendimiento de la etapa final: 77 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,0, 0,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,12 (m, 4H), 3,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,94 – 2,76 (m, 3H), 2,69 – 2,54 (m, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 2H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 0,91 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 3H). CL-EM T_R = 3,87 min [método de 10 min], *m/z* = 344,2 $[M + H]^+$.

Ejemplos 352 y 354

Método GH_chiral_1



(5S)-5-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]- 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida y (5R)-5-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

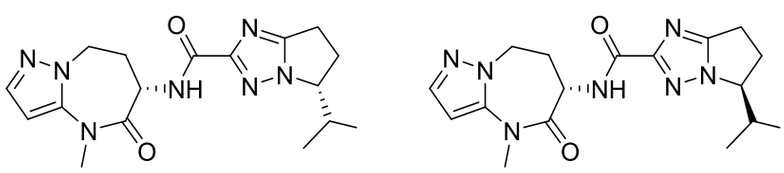
N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida se purificó adicionalmente por SFC quiral (Condiciones de SFC: Columna: Regis Whelk O-1 (s,s)50 × 4,6 mm de D. I., 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: B al 45 % en 2,5 min Caudal: 4 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (5S)-5-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (0,008 g, 10 %) y (5R)-5-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (0,008 g, 10 %).

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (columna Whelk O-1 (S,S), elución isocrática con metanol al 45 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 0,57 min, 100 % de ee: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,9, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 1H), 2,42 (dtd, J = 15,0, 8,7, 8,2, 4,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 5,12 min, *m/z* = 388,2 $[M + H]^+$.

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, R asignada de forma arbitraria): T_R de SFC 0,85 min, 99 % de ee. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 10,8, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 4,85 (dt, J = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,1, 10,1 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,33 – 2,28 (m, 3H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H) CL-EM T_R = 5,14 min, *m/z* = 388,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 353

Método GH_chiral_2



(5R)-5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida y

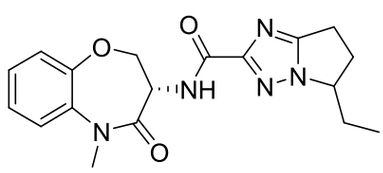
(5S)-5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida se purificó adicionalmente por SFC quiral (Condiciones de SFC: Columna: Regis Whelk O-1 (s,s)50 × 4,6 mm de D. I., 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: B al 45 % en 2,5 min Caudal: 4 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (5R)-5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (0,018 g, 27 %) y
(5S)-5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida (0,019 g, 28 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración S, R asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (columna Whelk O-1 (S,S), elución isocrática con metanol al 45 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 0,90 min, 99 % de ee: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,14 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 2H), 2,78 – 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,18 min, *m/z* = 358,2 $[M + H]^+$.

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC 1,02 min, 99 % de ee. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,14 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,77 – 2,56 (m, 2H), 2,46 – 2,30 (m, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,17 min, *m/z* = 358,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 355

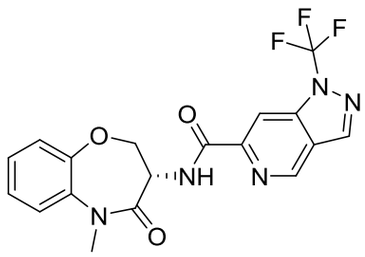


5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

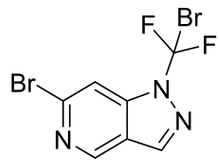
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona y 4-oxo-hexanoato de etilo comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO GH2. Rendimiento de la etapa final: 13 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,37 (dd, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 3H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,56 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 7,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,93 –2,75 (m, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 0,91 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,28 min [método de 10 min], *m/z* = 356,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 356

MÉTODO GH3

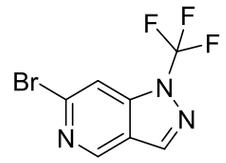


(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-6-carboxamida



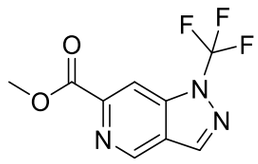
Etapa 1: 6-bromo-1-(bromodifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una suspensión de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (2000 mg, 10,1 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (40 ml) se añadió carbonato de cesio (9872 mg, 30,3 mmol, 3,0 equiv.) y dibromodifluorometano (1,85 ml, 4238 mg, 20,2 mmol, 2,0 equiv.). El recipiente se tapó, y la mezcla de reacción se calentó con agitación vigorosa a 50 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para obtener el producto 6-bromo-1-(bromodifluorometil)-1H- pirazolo[4,3-c]piridina como un sólido de color rojo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 1,45 min [método de 2 min], *m/z* = 328 $[M + H]^+$.



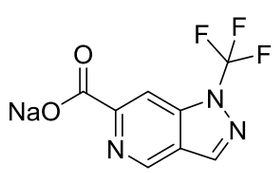
Etapa 2: 6-bromo-1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una suspensión de 6-bromo-1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (producto en bruto a partir de la etapa anterior) en diclorometano (100 ml) enfriada a -78 °C se añadió tetrafluoroborato de plata (2949 mg, 15,2 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA lentamente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con diclorometano/metanol (1:1), se filtró a través de Celite, y se concentró a sequedad al vacío dando 6-bromo-1-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina (1700 mg, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. CL-EM T_R = 1,34 min [método de 2 min], *m/z* = 266 $[M]^+$.



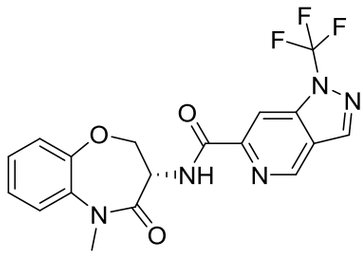
Etapa 3: 1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo

Un recipiente de alta presión con entrada de gas se cargó sucesivamente con 6-bromo-1-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina (1700 mg, 6,4 mmol, 1,0 equiv.), metanol (30 ml), trietilamina (8,9 ml, 64 mmol, 10 equiv.), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (480 mg, 0,64 mmol, 0,10 equiv.). El reactor se lavó abundantemente una vez con gas monóxido de carbono, después se presurizó a 0,83 MPa con monóxido de carbono. La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de este tiempo, el gas se liberó y la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) dando 1-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (263 mg, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM T_R = 1,15 min [método de 2 min], *m/z* = 246 $[M + H]^+$.



Etapa 4: 1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-6-carboxilato de sodio

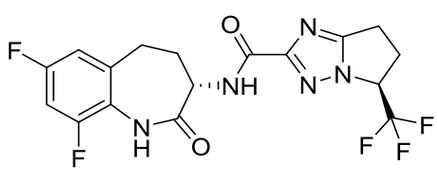
A una solución de 1-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (263 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió hidróxido sódico 1 M (1,18 ml, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 50 °C, después se concentró a sequedad al vacío dando 1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-6-carboxilato de sodio como un residuo de color marrón que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. CL-EM T_R = 0,90 min [método de 2 min], *m/z* = 233 $[M + H]^+$ para $C_8H_4F_3N_3O_2$.



Etapa 5: (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-6-carboxamida

A una solución de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (229 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió 1-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina- 6-carboxilato de sodio (271 mg, 1,07 mmol, 1,07 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (0,523 ml, 3 mmol, 3 equiv.), y PYAOP (651 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad al vacío y se purificó por RP-HPLC dando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-6-carboxamida (303 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,41 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,21 (p, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 4,93 (dt, *J* = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H). CL-EM T_R = 5,53 min [método de 10 min], *m/z* = 406,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 357

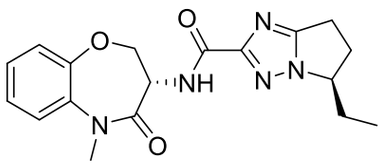
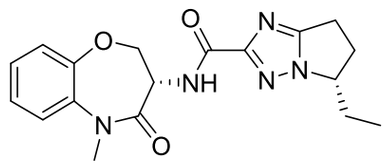


(5S)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-(trifluorometil)- 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-amino-7,9-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro- 2H-benzo[b]azepin-2-ona y (S)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona comercialmente disponible de acuerdo con el MÉTODO G11. Rendimiento de la etapa final: 73 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,97 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 5,55 – 5,43 (m, 1H), 4,36 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 3H), 2,85 – 2,70 (m, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 1H). CL-EM T_R = 4,30 min [método de 10 min], *m/z* = 416,1 $[M + H]^+$.

Ejemplos 358 y 359

Método GH_chiral_3

(5R)-5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida y (5S)-5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida se purificó adicionalmente por SFC quiral (Condiciones de SFC: Columna: CHIRALCEL OX 50 × 4,6 mm de D. I., 3µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: B al 35 % en 2,5 min Caudal: 4 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (5R)-5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida y (5S)-5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida.

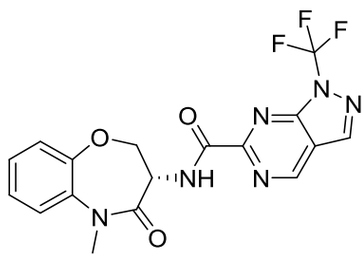
Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración S, R asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (columna CHIRALCEL-OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 0,80 min, 100 % de ee: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,16 (m, 3H), 4,82 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz,

1H), 4,47 – 4,33 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,97 – 2,75 (m, 3H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 1,89 (ddd, J = 13,9, 7,4, 5,2 Hz, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,45 min, *m/z* = 356,1 $[M + H]^+$.

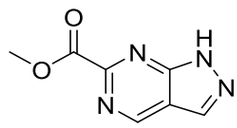
Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC 1,13 min, 99 % de ee. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,46 – 4,33 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,92 – 2,76 (m, 3H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 1,88 (dtd, J = 14,9, 7,4, 5,1 Hz, 1H), 1,70 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,47 min, *m/z* = 356,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 360

MÉTODO GH4 y MÉTODO GH3



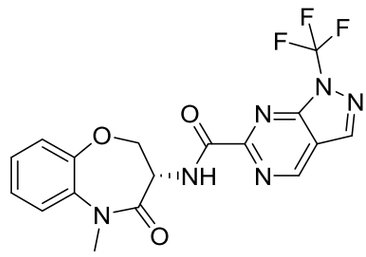
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)pirazolo [3,4-d]pirimidina-6-carboxamida



Etapa 1: 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo

Un recipiente de alta presión con entrada de gas se cargó sucesivamente con 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1000 mg, 6,47 mmol, 1,0 equiv.), 2-butanol (30 ml), trietilamina (9,0 ml, 64,7 mmol, 10,0 equiv.), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (483 mg, 0,65 mmol, 0,10 equiv.). El reactor se lavó abundantemente una vez con gas monóxido de carbono, después se presurizó a 0,83 MPa con monóxido de carbono. La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de este tiempo, el gas se liberó y la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) dando 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (470 mg, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. Obsérvese que el éster sec-butílico inicialmente

formado se transesterificó en el éster metílico durante la cromatografía. CL-EM T_R = 0,84 min [método de 2 min], *m/z* = 179 $[M + H]^+$.

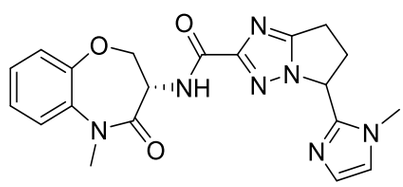


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)pirazolo [3,4-d]pirimidina-6-carboxamida

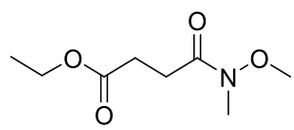
El resto de la síntesis se completó usando 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo de acuerdo con el MÉTODO GH3 Etapas 1, 2, 4, y 5. Rendimiento de la etapa final: 15 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,67 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 4,91 (dt, *J* = 10,9, 7,9 Hz, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 2H), 3,35 (s, 3H). CL-EM T_R = 4,84 min [método de 10 min], *m/z* = 407,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 361

MÉTODO GH5 y MÉTODO GH2



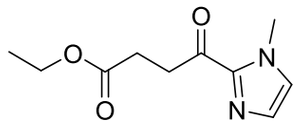
5-(1-metilimidazol-2-il)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6 ,7- dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida



Etapa 1: 4-(metoxi(metil)amino)-4-oxobutanoato de etilo

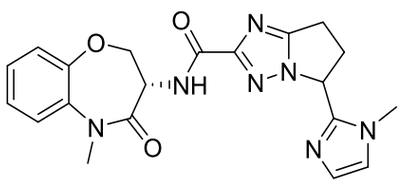
A una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4444,9 mg, 45,6 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano (100 ml) enfriada a 0 °C se añadió trietilamina (12,7 ml, 91,1 mmol, 3,0 equiv.) seguido de 4-cloro-4-oxo-butanoato de etilo (4,329 ml, 5000 mg, 30,4 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a TA lentamente durante una noche. Después de este tiempo, se añadió agua (100 ml), las capas se separaron, y la parte acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano

(2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico al 5 % y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío dando 4-[metoxi(metil)amino]-4-oxo-butanoato de etilo (5100 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 2: 4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxobutanoato de etilo

A una solución de 1-metilimidazol (2200 mg, 27 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada a 0 °C se añadió N-butil-litio (2,5 M en hexanos, 11 ml, 27 mmol, 1,0 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó 30 min a 0ºC, después se enfrió a -78 °C. A la mezcla se le añadió 4-[metoxi(metil)amino]-4-oxo-butanoato de etilo (5100 mg, 27 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C, después se dejó calentar a TA. Después de alcanzar el TR, la reacción se interrumpió con ácido cítrico al 5 % (150 ml), después se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) dando 4-(1-metilimidazol-2-il)-4-oxo-butanoato de etilo (1200 mg, 21 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

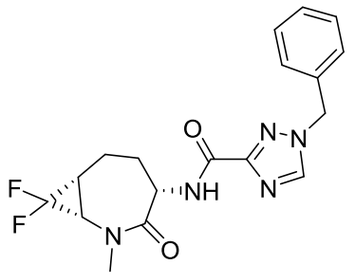


5-(1-metilimidazol-2-il)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6 ,7- dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

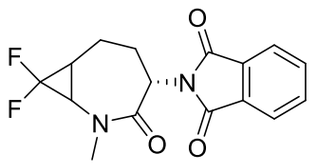
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(1-metilimidazol-2-il)-4-oxo-butanoato de etilo y dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona de acuerdo con el MÉTODO GH2. Rendimiento de la etapa final: 53 %, que se obtiene en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,39 (dd, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 4H), 6,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,91 – 5,80 (m, 1H), 4,80 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,55 (ddd, *J* = 11,7, 9,9, 2,2 Hz, 1H), 4,39 (ddd, *J* = 9,9, 7,7, 4,4 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,19 – 2,95 (m, 4H). CL-EM T_R = 2,70 min [método de 10 min], *m/z* = 408,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 364

Método CS1



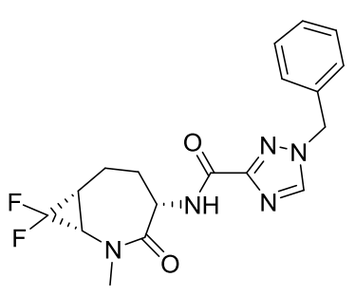
1-bencil-N-[(1R,4S,7S)-8,8-difluoro-6-metil-5-oxo-6-azabiciclo[5,1.0]octan-4-il]-1, 2,4- triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

2-((4*S*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5,1.0]octan-4-il)isoindolina-1,3-diona

Una solución de clorodifluoroacetato de sodio (1,42 g, 9,25 mmol) en diglima (5,9 ml) se añadió gota a gota a una solución a reflujo de 2-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-azepin-3-il]isoindolina-1,3-diona (0,250 g, 0,925 mmol) en diglima (10 ml) durante 25 minutos. Después de la adición, la reacción se dejó en agitación durante 10 minutos más a reflujo. Después de enfriar a ta, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 70 % - heptano) para dar 2-[(4*S*)-8,8-difluoro-6-metil-5-oxo-6-azabiciclo[5,1.0]octan-4-il] isoindolina-1,3-diona (0,270 g, 0,843 mmol, 91 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros ~6,8:1 inseparable. RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ (isómero mayoritario) 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 5,44 (dd, *J* = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 3,66 – 3,30 (m, 1H), 3,26 – 3,11 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H). LRMS T_R = 1,29 min, *m/z* = 321 $[M = H]^+$.



Etapa 2:

1-bencil-N-[(1R,4S,7S)-8,8-difluoro-6-metil-5-oxo-6-azabiciclo[5,1.0]octan-4-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se añadió hidrazina (0,087 ml, 2,72 mmol) a una solución de 2-[(4*S*)-8,8-difluoro-6-metil- 5-oxo-6-azabiciclo[5,1.0]octan-4-il]isoindolina-1,3-diona y (rd ~6,8:1, 0,290 g, 0,905 mmol) en etanol (9,1 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la reacción se filtró a través de un lecho corto de celite usando etanol. El filtrado se evaporó lo que dio (4*S*)-4-amino-8,8-difluoro-6-metil-6-azabiciclo[5,1.0]octan-5-ona (88,9 mg, 0,467 mmol, 51,6 % de rendimiento). El residuo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió PYAOP (0,138 g, 0,254 mmol) a una solución de (4*S*)-4-amino-8,8-difluoro-6- metil-6-azabiciclo[5,1.0]octan-5-ona (44 mg, 0,231 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3- carboxílico (58 mg, 0,289 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,120 ml, 0,694 mmol), en N,N-dimetilformamida (2,3 ml). La reacción se dejó en agitación a ta durante 18 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (véase más adelante) para dar 1-bencil-N-((1*S*,4*S*,7*R*)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5,1.0] octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (56,7 mg, 0,151 mmol, 65 % de rendimiento).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,30 – 1,10 (m, 1H).

LRMS T_R = 3,90 min, *m/z* = 376,1 $[M + H]^+$.

Información de HPLC Prep:

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 5 µm, 110A (50 x 30 mm)

Fase móvil: hidróxido de amonio al 0,1 % en Agua (A) / Acetonitrilo (B)

Programa de elución

Gradiente: B del 20 al 60 %

Presión: 5,52 MPa

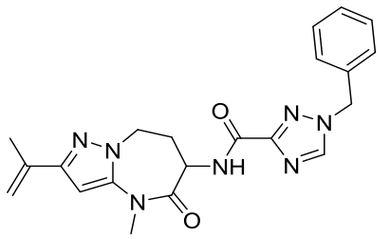
Caudal: 60 ml/min

Temperatura de la Columna: 25 °C

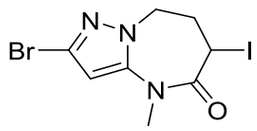
Longitud de onda: 210 nm

Ejemplo 365

Método CS2



1-bencil-N-(2-isopropenil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

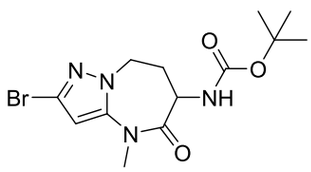


Etapa 1:

2-bromo-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Se añadió yodotrimetilsilano (7,10 g, 34 mmol) a una solución de 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (1,4 g, 5,7 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (5,2 ml, 34 mmol) en diclorometano (57 ml) a -15 °C. Después de 1 h 30 minutos, se añadió yodo (4,4 g, 17 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 2 h más. Se añadieron a la reacción tiosulfato sódico acuoso saturado y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 60 % - heptano) para dar 2-bromo-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (1,56 g, 4,22 mmol, 74 % de rendimiento).

RMN ^{1}H (400,33 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,13 (s, 1H), 4,65 (ddd, *J* = 8,6, 7,4, 3,4 Hz, 1H), 4,36 – 4,14 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,95 (ddt, *J* = 14,4, 8,7, 7,4 Hz, 1H), 2,77 (dddd, *J* = 14,4, 8,6, 6,6, 5,0 Hz, 1H).



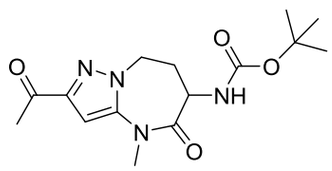
Etapa 2:

(2-bromo-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il) carbamato de terc-butilo

Se añadió azida de sodio (0,319 g, 4,87 mmol) a una solución de 2-bromo-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (1,50 g, 4,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (16,2 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se presentó a la siguiente etapa inmediatamente sin purificación adicional.

Se añadió trifenilfosfina (2,15 g, 8,11 mmol) a una solución de 6-azido-2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona en tetrahidrofurano (40,5 ml) y agua (2,0 ml). La reacción se calentó a 55 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (40,5 ml), después trietilamina (2,85 ml, 20,3 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,23 g, 10,1 mmol) se añadieron secuencialmente. Después de 1 h, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, acetato de isopropilo del 20 % al 100 % - heptano) para dar N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (1,29 g, 3,59 mmol, 89 % de rendimiento).

LRMS T_R = 1,34 min, *m/z* = 304 $[M - C_4H_9 + H]^+$.



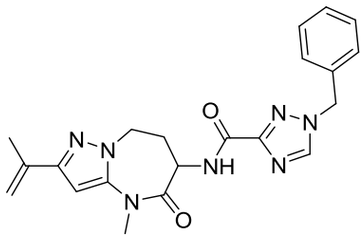
Etapa 3.

(2-acetil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il) carbamato de terc-butilo

Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (24 mg, 0,033 mmol) a una solución de N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (0,20 g, 0,56 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0,19 ml, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). El matraz se cerró herméticamente con una tapa de color amarillo y se calentó a 100 °C durante 12 h. Se añadió Gel de Sílice y la reacción se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % - heptano) para dar N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-7,8- dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (0,120 g, 0,372 mmol, 100 % en masa, 67 % de rendimiento).

RMN ^{1}H (400,33 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,58 (s, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 14,4, 8,2 Hz, 1H), 4,33 – 4,03 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,06 – 2,88 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,41 (s, 9H).

LRMS T_R = 1,34 min, *m/z* = 267 $[M - C_4H_9 + H]^+$.



Etapa 4

1-bencil-N-(2-isopropenil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se añadió bromuro de metilmagnesio ((1,4 mol/l) en THF: tolueno (1:3), 1,60 ml, 2,23 mmol) a una solución de N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il) carbamato de terc-butilo (0,120 g, 0,372 mmol) en tetrahidrofurano (3,7 ml) a -10 °C. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron, y el residuo se presentó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol, 99 % en masa) a una solución del N-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo en bruto (50 mg 0,148 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a 0 °C. Después de 10 min la reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min más. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se presentó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Se añadió PYAOP (88,3 mg, 0,163 mmol) a una solución del residuo en bruto, ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (37,5 mg, 0,185 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,443 mmol), en N,N-dimetilformamida (1,5 ml, 19,1 mmol). La reacción se dejó en agitación a ta durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (véase más adelante) para dar 1-bencil-N-(2-isopropenil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (25 mg, 0,0617 mmol, 41,7 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,18

(m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,56 – 5,43 (m, 3H), 5,06 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 2H), 4,28 – 4,09 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,72 – 2,53 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H).

LRMS T_R = 4,47 min, *m/z* = 406,2 $[M + H]^+$.

Información de HPLC Prep:

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 5 µm, 110A (50 x 30 mm)

Fase móvil: hidróxido de amonio al 0,1 % en Agua (A) / Acetonitrilo (B)

Programa de elución

Gradiente: 20-60B

Presión: 5,52 MPa

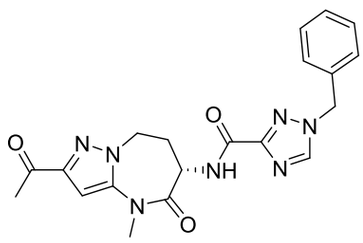
Caudal: 20 ml/min

Temperatura de la Columna: 25 °C

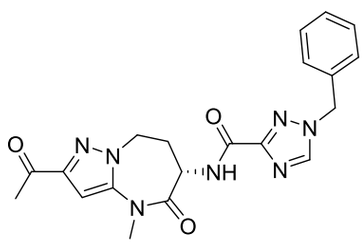
Longitud de onda: 254 nm

Ejemplo 366

Método CS3



(S)-N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1- bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (S)-N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de N-[2-(1-etoxivinil)-4-metil-5-oxo-

7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (0,550 g, 1,57 mmol) en diclorometano (20 ml) a ta. Después de 2 h el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se presentó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,82, 4,71 mmol) a una solución del residuo en bruto, ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,319 g, 1,57 mmol) y PYAOP (0,852 g, 1,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (15,7 ml) a ta. Después de 3 h el disolvente se retiró a presión reducida. Una porción del residuo en bruto (200 mg) se purificó por HPLC preparativa (véase más adelante) para dar (S)-N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (15,7 mg, 0,0385 mmol).

RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,48 (dd, J = 14,5, 7,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,52 - 2,40 (m, 1H).

LRMS T_R = 3,84 min, *m/z* = 408,2 $[M + H]^+$.

Información de HPLC Prep:

Columna: Phenomenex Cellulose-3, 5 µm (150 x 21,2 mm)

Fase móvil: Dióxido de carbono (A) / NH_4OH al 0,1 % en Metanol (B)

Programa de elución

Gradiente: Isocrático al 35 %

Presión: 10 MPa

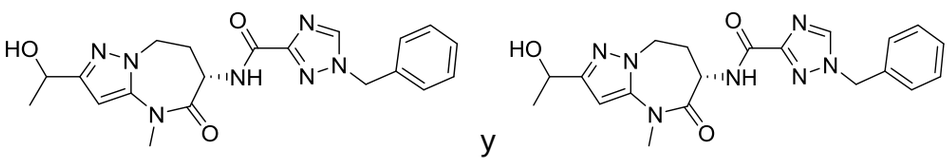
Caudal: 70 ml/min

Temperatura de la Columna: 40 °C

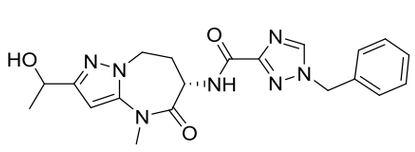
Longitud de onda: 220 nm

Ejemplos 367 y 368

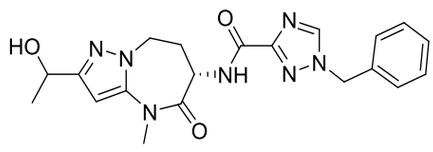
Método CS4



1-bencil-N-((6S)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



y



Etapa 1:

1-bencil-N-((6S)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se añadió borohidruro sódico (56,9 mg, 1,47 mmol) a una solución de N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-bencil-1,2, 4- triazol-3-carboxamida (0,300 g (en bruto), 0,736 mmol) en metanol (4,1 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (véase más adelante) para dar 1-bencil-N-((6S)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, 9,4 mg, 0,023 mmol, 3,1 % de rendimiento) y 1-bencil-N-((6S)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, 9,1 mg, 0,022 mmol, 3,0 % de rendimiento).

Datos para el Ejemplo 367:

RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,69 – 4,58 (m, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,64 - 2,45 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

LRMS T_R = 3,44 min, *m/z* = 410,2 $[M + H]^+$.

Datos para el Ejemplo 368:

RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,72 – 4,61 (m, 1H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

LRMS T_R = 3,48 min, *m/z* = 410,2 $[M + H]^+$.

Información de HPLC Prep:

Fase 1:

Columna: Chiralcel OX, 5 µm (150 x 21,2 mm)

Fase móvil: Dióxido de carbono (A) / NH_4OH al 0,1 % en Metanol (B)

Programa de elución

Gradiente: Isocrático al 50 %

Presión: 10 MPa

Caudal: 70 ml/min

Temperatura de la Columna: 40 °C

Longitud de onda: 220 nm

Fase 2:

Columna: Chiralpak AD, 5 µm (150 x 21,2 mm)

Fase móvil: Dióxido de carbono (A) / NH_4OH al 0,1 % en Metanol (B)

Programa de elución

Gradiente: Isocrático al 50 %

Presión: 10 MPa

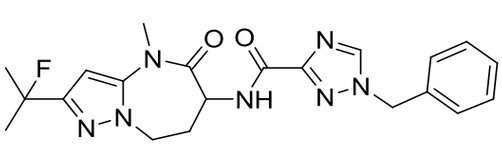
Caudal: 70 ml/min

Temperatura de la Columna: 40 °C

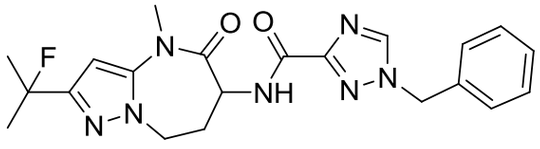
Longitud de onda: 220 nm

Ejemplos 369 y 370

Método CS5

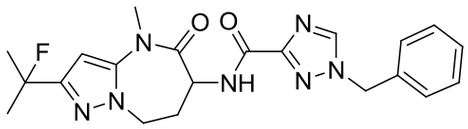
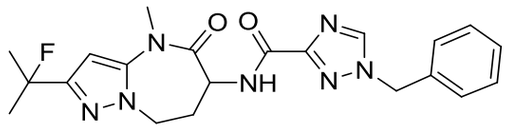


y



1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-

5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

 y 

Etapa 1: 1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (63,3 mg, 0,283 mmol) a una solución de 1-bencil-N-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (30 mg, 0,071 mmol) en diclorometano (0,71 ml) a 0 °C. Después de 10 min la reacción se inactivó con cuidado con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (véase más adelante) para dar 1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, 10,9 mg, 0,0256 mmol, 36,2 % de rendimiento) y 1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, 11,9 mg, 0,028 mmol, 39,5 % de rendimiento)

Datos para G03074389:

Pico 1: RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,24 (m, 2H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 1,71 (d, 7,7 Hz, 3H), 1,66 (d, 7,7 Hz, 3H).

LRMS T_R = 4,47 min, *m/z* = 426,3 $[M + H]^+$.

Datos para G03074390:

Pico 2: RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 1,71 (d, 7,7 Hz, 3H), 1,66 (d, 7,7 Hz,

3H).

LRMS T_R = 4,47 min, *m/z* = 426,3 $[M + H]^+$.

Columna: Phenomenex Cellulose-3, 5 µm, (150 x 21,2 mm)

Fase móvil: Dióxido de carbono (A) / Metanol puro (B)

Programa de elución

Gradiente: Isocrático al 40 %

Presión: 10 MPa

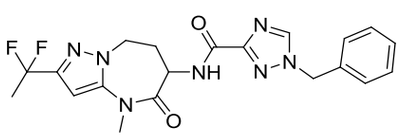
Caudal: 70 ml/min

Temperatura de la Columna: 40 °C

Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 371

Método CS6



1-bencil-N-[2-(1,1-difluoroetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Etapa 1: 1-bencil-N-[2-(1,1-difluoroetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,73 ml, 19,64 mmol) a una solución de N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-bencil-1,2, 4- triazol-3-carboxamida (0,400 g (en bruto), 0,982 mmol) en diclorometano (2,0 ml). La reacción se calentó a 40 °C durante 8 h. Posteriormente, la reacción se vertió con cuidado en una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (véase más adelante) para dar 1-bencil-N-[2-(1,1-difluoroetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (16,8 mg, 0,039 mmol, 3,98 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,45 – 4,19 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,71 – 2,54 (m, 1H), 2,51 – 2,36 (m, 1H), 2,00 (t, J = 18,8 Hz, 3H).

LRMS T_R = 4,55 min, *m/z* = 430,2 $[M + H]^+$.

Columna: Piridil amida de ES Industries (150 x 21,2 mm)

Fase móvil: Dióxido de carbono (A) / Metanol puro (B)

Programa de elución

Gradiente: Isocrático al 20 %

Presión: 10 MPa

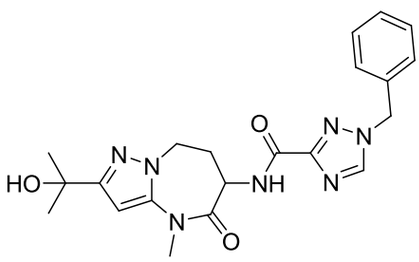
Caudal: 70 ml/min

Temperatura de la Columna: 40 °C

Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 372

Método CS7



1-bencil-N-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Etapa 1:
1-bencil-N-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se añadió bromuro de metilmagnesio ((1,4 mol/l) en THF: Tolueno (1:3), 2,5 ml, 3,44 mmol) a una solución de N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxamida (0,350 g (en bruto), 0,859 mmol) en tetrahidrofurano (4,3 ml) a -50 °C. Después de 45 min la reacción se interrumpió con metanol. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (véase más adelante) para dar

1-bencil-N-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (33,2 mg, 0,0784 mmol, 9,13 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,60 (ddd, J = 20,6, 7,8, 5,2 Hz, 1H), 2,34 (td, J = 12,6, 6,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

LRMS T_R = 3,56 min, *m/z* = 406,2 $[M + H]^+$.

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 5 µm, 110A (50 x 30 mm)

Fase móvil: hidróxido de amonio al 0,1 % en Agua (A) / Acetonitrilo (B)

Programa de elución

Gradiente: 5-50B

Presión: 5,52 MPa

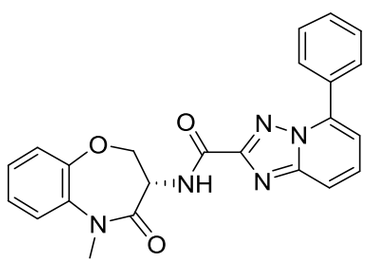
Caudal: 60 ml/min

Temperatura de la Columna: 25 °C

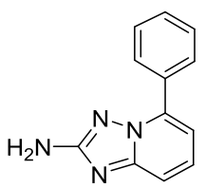
Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 373

MÉTODO GZ1



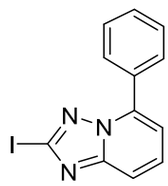
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina-2-carboxamida



Etapa 1: 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (580 mg, 2,70 mmol), ácido fenilborónico (496 mg, 4,07 mmol), 2 M de carbonato sódico en agua (2,72 ml, 5 mmol) en acetonitrilo (9,4 ml) se desgasificó, y se añadió bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (190 mg, 0,27 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó en un microondas a 130 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (389 mg, 68 %) en forma de un sólido de color castaño, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 1,42 min, *m/z* = 211 $(M+H)^+$.

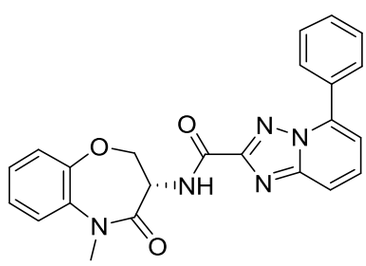
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,42 min, ESI+ encontrado [M+H] = 211.



Etapa 2: **2-yodo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1050 mg, 4,99 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (3,65 g, 19,20 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió una solución de yoduro potásico (2,70 g, 16,00 mmol) y nitrito sódico (865 mg, 12,50 mmol) en agua (5 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2 x 100) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) dando 2-yodo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (780 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 2,27 min, *m/z* = 321,9 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 2,27 min, ESI+ encontrado [M+H] = 321,9.



Etapa 3:

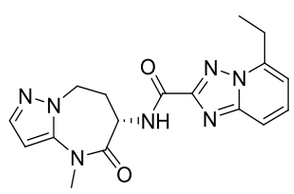
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina-2-carboxamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (6,0 mg, 0,025 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (21,6 mg, 0,037 mmol), 2-yodo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (80 mg, 0,25 mmol), (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (47,9 mg, 0,25 mmol) a un vial de tapa a rosca. El nitrógeno se purgó entonces a través del vial de reacción durante 15 min. Los sólidos se disolvieron en tolueno (5 ml), y se añadió trietilamina (0,226 ml, 1,62 mmol). El frasco de reacción se purgó con un globo para monóxido de carbono durante 5 minutos. El vial con el globo de monóxido de carbono, se puso en un bloque de calentamiento de 80 ºC y se dejó en agitación durante 16 h. El residuo en bruto se disolvió en acetato de isopropilo, y se filtró a través de Celite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina-2-carboxamida (98,0 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 3H), 7,88 (m, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 3H), 7,50 (ddd, *J* = 14,5, 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,41 – 7,22 (m, 3H), 4,90 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H). CL-EM T_R = 5,10 min, *m/z* = 414,1 $(M+H)^+$.

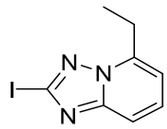
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,10 min, ESI+ encontrado [M+H] = 414,1.

Ejemplo 374

MÉTODO GZ10



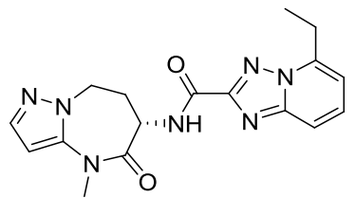
(S)-5-etil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Etapa 1: **5-etil-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-etil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (800 mg, 4,93 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (3,60 g, 18,94 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió una solución de yoduro de potasio (2,70 g, 16,23 mmol) y nitrito sódico (854 mg, 12,38 mmol) en agua (5 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2 x 120 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) dando 5-etil-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (908 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 1,80 min, m/z = 273,9 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,80 min, ESI+ encontrado [M+H] = 273,9.



Etapa 2:

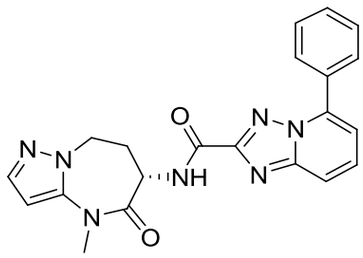
(S)-5-etil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (8,0 mg, 0,037 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (31,8 mg, 0,055 mmol), 5-etil-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 0,37 mmol), (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (66,0 mg, 0,37 mmol) a un vial de tapa a rosca. El nitrógeno se purgó entonces a través del vial de reacción durante 15 min. Los sólidos se disolvieron en tolueno (5 ml), y se añadió trietilamina (0,33 ml, 2,38 mmol). El frasco de reacción se purgó con un globo para monóxido de carbono durante 5 minutos. El vial, con el globo de monóxido de carbono, se puso en un bloque de calentamiento de 80 ºC y se dejó en agitación durante 16 h. El residuo en bruto se disolvió en acetato de isopropilo, y se filtró a través de Celite. El

residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano del 0 % al 15 % en metanol) para dar (S)-5-etil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (80,0 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 2H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dc, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,33 (m, 2H), 4,23 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,45 – 3,23 (m, 3H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 2,67 (tt, J = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 2,44 (td, J = 12,3, 6,5 Hz, 1H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM T_R = 3,51 min, m/z = 354,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,51 min, ESI+ encontrado [M+H] = 354,2

Ejemplo 375

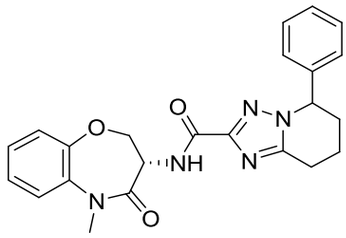


(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-[1,2 ,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro- 4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona de acuerdo con el Método GZ1. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %). Rendimiento de la etapa final: 52,8 mg, 42 %: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,04 – 7,83 (m, 4H), 7,65 – 7,54 (m, 3H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 2H), 4,22 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,39 – 3,19 (m, 3H), 2,76 – 2,59 (m, 1H), 2,42 (m, 1H). CL-EM T_R = 4,12 min, m/z = 402,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,12 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1

Ejemplo 376

MÉTODO GZ2



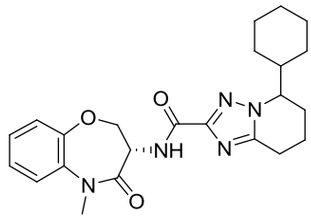
N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

A una solución de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (40 mg, 0,097 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió óxido de platino (iv) (3 mg, 0,0096 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 16 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) dando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (16 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,80 (dtd, J = 11,6, 7,8, 2,3 Hz, 1H), 4,57 (ddd, J = 11,5, 9,9, 8,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,17 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 2H). CL-EM T_R = 4,87 min, m/z = 418,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,87 min, ESI+ encontrado [M+H] = 418,2.

Ejemplo 377

MÉTODO GZ3

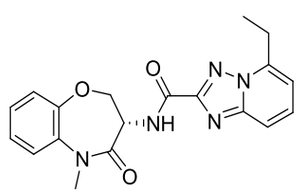


5-ciclohexil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

A una solución de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (40 mg, 0,097 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió óxido de platino (iv) (3 mg, 0,0096 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 72 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) dando N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (10 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dtd, *J* = 11,2, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 17,1, 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,14 (dt, *J* = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 3,42 – 3,23 (m, 3H), 2,94 – 2,72 (m, 2H), 2,26 (ms, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,90 – 1,57 (m, 6H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,11 (m, 5H). CL-EM T_R = 5,60 min, m/z = 424,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,60 min, ESI+ encontrado [M+H] = 424,2.

Ejemplo 378



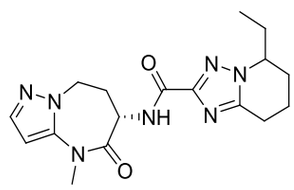
(S)-5-etil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-5-etil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona, y 5-etil-2-yodo-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina de acuerdo con el Método GZ10. El residuo

se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final (35 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 – 7,71 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,17 (m, 4H), 4,91 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,32 – 3,12 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,57 min, m/z = 366,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,57 min, ESI+ encontrado [M+H] = 366,1

Ejemplo 379

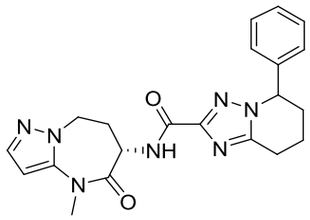


5-etil-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5-etil-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-5-etil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2 dando el producto final (20 mg, 40 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,12 (m, 3H), 3,25 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,37 (dt, J = 13,3, 8,2 Hz, 1H), 2,20 – 1,91 (m, 3H), 1,87 – 1,65 (m, 4H), 1,24 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL-EM T_R = 3,50 min, m/z = 358,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,50 min, ESI+ encontrado [M+H] = 358,2

Ejemplo 380

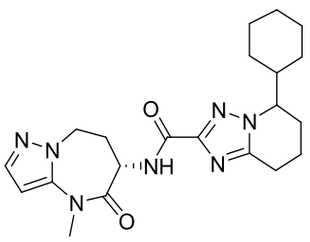


N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil - 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (23 mg, 28 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 3H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,33 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,26 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,11 – 2,87 (m, 2H), 2,57 (ddt, J = 12,5, 8,2, 4,3 Hz, 1H), 2,37 (tq, J = 11,8, 5,6 Hz, 2H), 2,05 (ddd, J = 14,6, 7,5, 4,8 Hz, 1H), 1,86 (p, J = 6,4 Hz, 2H). CL-EM T_R = 3,95 min, m/z = 406,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,95 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,2

Ejemplo 381



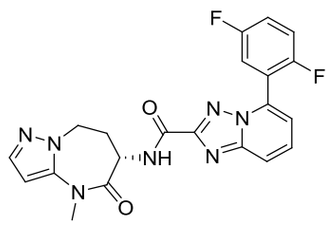
5-ciclohexil-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5-ciclohexil-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)- 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ3. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (6,1 mg, 97 %) como un producto de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 – 8,35 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,68 (s, 10H), 1,43 (m, 2H), 1,24 (s, 4H), 1,12 (m, 4H). CL-EM T_R = 4,71 min, m/z = 412,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,71 min, ESI+ encontrado [M+H] = 412,2

Ejemplo 382

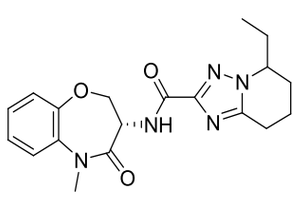


(S)-5-(2,5-difluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-5-(2,5-difluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin- 5(6H)-ona, y 5-(2,5-difluorofenil)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de acuerdo con el Método GZ1. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 59 mg, 48 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 7,1 Hz, 1H), 7,71 (tt, J = 6,1, 2,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 4H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 2H), 4,21 (ddd, J = 14,4, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,76 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (m, 1H). CL-EM T_R = 4,26 min, m/z = 438,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,26 min, ESI+ encontrado [M+H] = 438,1

Ejemplo 383

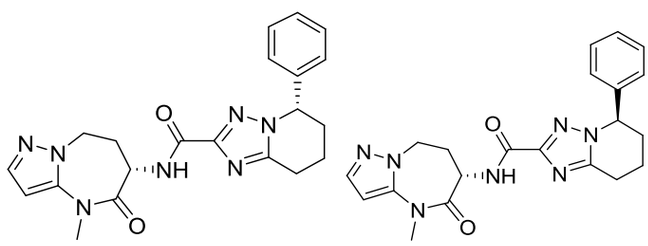


5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-5-etil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2 dando el producto final (11,5 mg, 44 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dtd, J = 11,5, 7,8, 2,0 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 11,4, 9,7 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 9,5, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 2H), 2,18 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,65 (m, 3H), 0,91 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,52 min, m/z = 370,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,52 min, ESI+ encontrado [M+H] = 370,2

Ejemplos 384 y 385



(S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralpak AD 157 x 21,2 mm, 5 um, elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-

5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (7,1 mg, 20 %) y (R)-N-((S)-
4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (7,5 mg, 21 %) en forma de sólidos de color blanco:

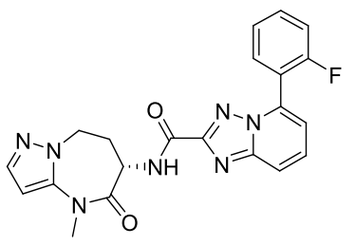
Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración R, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (columna AD, elución isocrática con metanol al 20 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,94 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 3H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 12,9, 8,0, 5,0 Hz, 1H), 2,37 (tq, J = 12,4, 5,9 Hz, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,86 (p, J = 6,3 Hz, 2H). CL-EM T_R = 4,00 min, m/z = 406,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,00 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,2

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (columna AD, elución isocrática con metanol al 20 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 1,28 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,00 (ct, J = 17,2, 6,3 Hz, 2H), 2,56 (ddd, J = 12,9, 8,0, 5,0 Hz, 1H), 2,43 – 2,32 (m, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,87 (c, J = 6,2 Hz, 2H). CL-EM T_R = 4,00 min, m/z = 406,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,00 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,2

Ejemplo 386

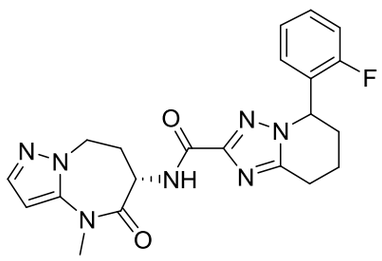


(S)-5-(2-fluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-5-(2-fluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona, y 5-(2-fluorofenil)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de acuerdo con el Método GZ1. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 18,3 mg, 17 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,07 – 7,85 (m, 2H), 7,80 – 7,62 (m, 2H), 7,52 – 7,32 (m, 4H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,28 (m, 2H), 4,21 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,65 (tt, J = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 2,41 (td, J = 12,4, 6,4 Hz, 1H). CL-EM T_R = 4,19 min, m/z = 420,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,19 min, ESI+ encontrado [M+H] = 420,1

Ejemplo 387



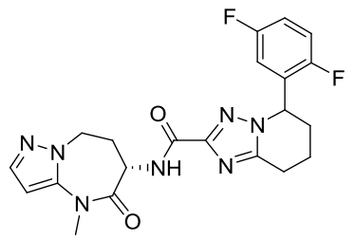
5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de

(S)-5-(2-fluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (13,1 mg, 36 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 – 8,43 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 6,94 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,43 – 3,21 (m, 4H), 3,07 – 2,92 (m, 2H), 2,57 (dtd, J = 17,3, 8,8, 8,3, 4,4 Hz, 1H), 2,39 (tt, J = 12,7, 6,0 Hz, 2H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,92 (p, J = 6,2 Hz, 2H). CL-EM T_R = 3,95 min, m/z = 424,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,95 min, ESI+ encontrado [M+H] = 424,2

Ejemplo 388



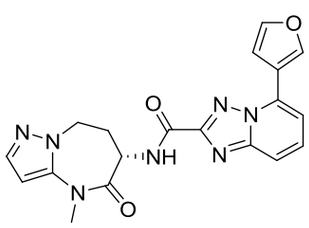
5-(2,5-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5-(2,5-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-5-(2,5-difluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (8 mg, 20 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (dd, J = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 2H), 6,93 (dt, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,66 (m, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,35 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,08 – 2,87 (m, 2H), 2,57 (ddt, J = 16,7, 8,6, 3,8 Hz, 1H), 2,38 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 2H), 2,09 (c, J = 11,1, 10,3 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 7,9 Hz, 2H). CL-EM T_R = 4,19 min, m/z = 442,2 $(M+H)^+$.

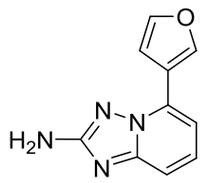
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,19 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,2

Ejemplo 389

MÉTODO GZ14



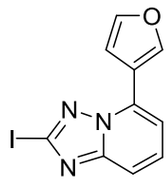
(S)-5-(furan-3-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Etapa 1: 5-(furan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (500 mg, 2,347 mmol), ácido furan-3-borónico (394 mg, 2,520 mmol), fosfato de tripotasio (1495 mg, 7,041 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) y agua (4 ml) se desgasificó, después se añadió 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo (67 mg, 0,141 mmol) y precatalizador de cloruro de aminobifenilpaladio X-Phos (XPhos-Pd-G2) (52 mg, 0,0705 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El vial de microondas se tapó y se calentó a 85 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío, se trituraron con acetato de isopropilo, se eliminó por filtración el sólido para dar 5-(furan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina (400 mg, 85 %) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM T_R = 1,61 min, m/z = 201,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,61 min, ESI+ encontrado [M+H] = 201,1.

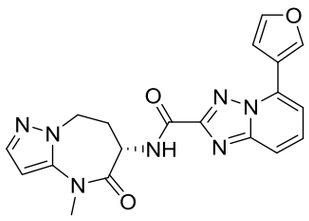


Etapa 2: **5-(furan-3-il)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-(furan-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (300 mg, 1,424 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (1,04 g, 5,467 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió una solución de yoduro potásico (780 mg, 4,698 mmol) y nitrito sódico (247 mg, 3,573 mmol) en agua (2 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2 x 100) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en

heptano) dando 5-(furan-3-il)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (248 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 2,48 min, m/z = 312,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 2,48 min, ESI+ encontrado [M+H] = 312,1.



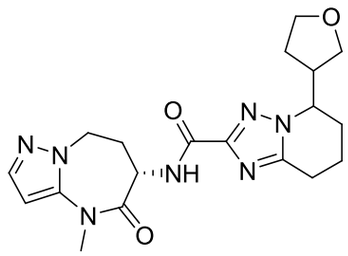
Etapa 3:

(S)-5-(furan-3-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (7 mg, 0,032 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (28 mg, 0,0482 mmol), 5-(furan-3-il)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 0,321 mmol), (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H- pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (116 mg, 0,643 mmol) a un vial de tapa a rosca. El nitrógeno se purgó entonces a través del vial de reacción durante 15 min. Los sólidos se disolvieron en tolueno (3 ml), y se añadió trietilamina (0,30 ml, 2,090 mmol). El frasco de reacción se purgó con un globo para monóxido de carbono durante 5 minutos. El vial, con el globo de monóxido de carbono, se puso en un bloque de calentamiento de 80 ºC y se dejó en agitación durante 16 h. El residuo en bruto se disolvió en acetato de isopropilo, y se filtró a través de Celite. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar (S)-5-(furan-3-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida como un sólido de color castaño (58 mg, 59 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 3H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 2H), 4,24 (ddd, J = 14,4, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,76 – 2,50 (m, 2H). CL-EM T_R = 3,95 min, m/z = 392,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,95 min, ESI+ encontrado [M+H] = 392,1

Ejemplo 390



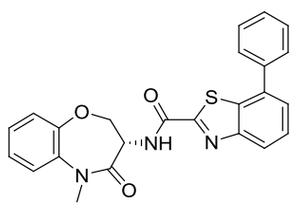
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(tetrahidrofurano-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(tetrahidrofurano-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-5-(furan-3-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (0,8 mg, 2,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM T_R = 3,21 min, m/z = 400,2 $(M+H)^+$.

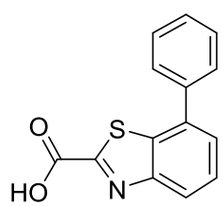
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,21 min, ESI+ encontrado [M+H] = 400,2

Ejemplo 391

MÉTODO GZ9



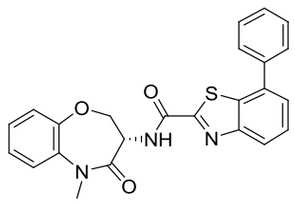
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxamida



Etapa 1: ácido 7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxílico

Una mezcla de ácido 7-bromobenzo[d]tiazol-2-carboxílico (500 mg, 1,88 mmol), ácido fenilborónico (458 mg, 3,76 mmol), fosfato de potasio (1195 mg, 5,64 mmol) en Agua (0,6 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó, y se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil) fosfina)dicloropaladio (II) (70 mg, 0,094 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar ácido 7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxílico (469 mg, 98 %) como un sólido esponjoso de color castaño, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 2,06 min, ESI+ encontrado [M+H] = 255,9.



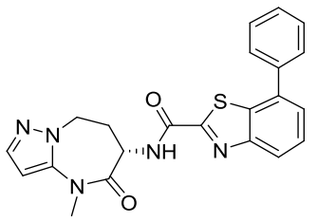
Etapa 2:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxamida

A una solución de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (93 mg, 0,409 mmol) y ácido 7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxílico (63 mg, 0,272 mmol) en N,N- dimetilformamida (2 ml) se añadió HATU (135 mg, 0,343 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,936 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 40-80 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) dando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxamida (77 mg, 58 %) como un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 4H), 7,62 – 7,45 (m, 4H), 7,30 (m, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). CL-EM T_R = 6,75 min, m/z = 430,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 6,75 min, ESI+ encontrado [M+H] = 430,1

Ejemplo 392

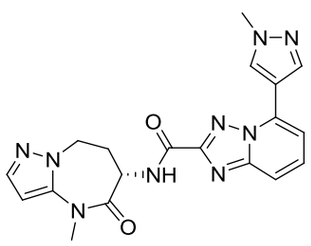


(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxamida

(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona y ácido 7-fenilbenzo[d]tiazol-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ9. El residuo en bruto se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 30-70 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (79 mg, 57 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,83 – 7,67 (m, 4H), 7,62 – 7,45 (m, 4H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 – 4,17 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,65 (m, 2H). CL-EM T_R = 5,70 min, m/z = 418,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,70 min, ESI+ encontrado [M+H] = 418,1

Ejemplo 393



(S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

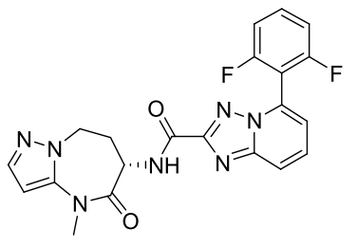
(S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin- 5(6H)-ona, y 2-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de acuerdo con el Método GZ14. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 49,3 mg,

39,5 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 3H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 2H), 4,24 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H). CL-EM T_R = 3,49 min, m/z = 406,2 $(M+H)^+$.

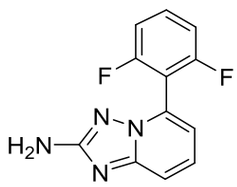
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,49 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,2

Ejemplo 394

Método GZ13



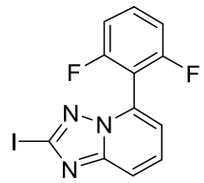
(S)-5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Etapa 1: 5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0,469 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico (227 mg, 1,408 mmol), fluoruro potásico (82 mg, 1,408 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (0,6 ml) se desgasificó, seguido de la adición de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (44 mg, 0,0469 mmol), tri-terc-butilfosfina (1,0 mol/l) en tolueno (0,09 ml, 0,094 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó en un microondas a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar 5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (102 mg, 88 %) en forma de un sólido de color castaño, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 1,60 min, m/z = 247,0 $(M+H)^+$.

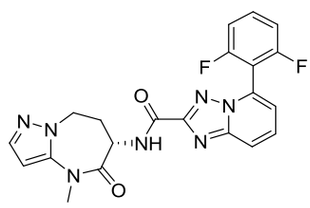
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,60 min, ESI+ encontrado [M+H] = 247,0.



Etapa 2: **5-(2,6-difluorofenil)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (326 mg, 1,324 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (967 mg, 5,084 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió una solución de yoduro potásico (725 mg, 4,369 mmol) y nitrito sódico (229 mg, 3,323 mmol) en agua (2 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, iPrOAc del 0 % al 100 % en heptano) dando 5-(2,6-difluorofenil)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (339 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 2,20 min, m/z = 357,9 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 2,20 min, ESI+ encontrado [M+H] = 357,9.



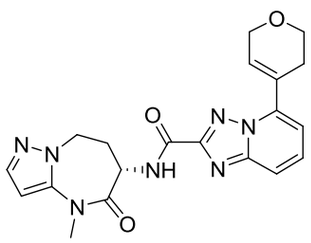
Etapa 3: (S)-5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (10 mg, 0,042 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (37 mg, 0,063 mmol), 5-(2,6-difluorofenil)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina (150 mg, 0,420 mmol), (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-5(6H)-ona (76 mg, 0,420 mmol) a un vial de tapa a rosca. El nitrógeno se purgó entonces a través del vial de reacción durante 15 min. Los sólidos se disolvieron en tolueno (8 ml), y se añadió trietilamina (0,38 ml, 2,73 mmol). El frasco de reacción se purgó con un globo para monóxido de carbono durante 5 minutos. El vial, con el globo de monóxido de carbono, se puso en un bloque de calentamiento de 80 ºC y se dejó en agitación durante 16 h. El residuo en bruto se disolvió en acetato de isopropilo, y se filtró a través de Celite y

se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar (S)-5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida como un sólido de color castaño (141 mg, 77 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,0, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (tt, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,14 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,64 (tt, J = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H). CL-EM T_R = 4,29 min, m/z = 438,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,29 min, ESI+ encontrado [M+H] = 438,2

Ejemplo 395

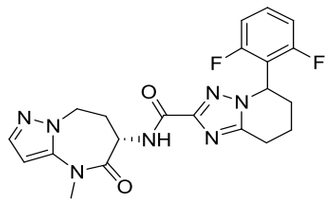


(S)-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin- 5(6H)-ona, y 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de acuerdo con el Método GZ14. El residuo se purificó por SFC (elución con metanol al 5-60 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, Columna HSS C18, 150 x 30 mm) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 2,5 mg, 1,0 %. CL-EM T_R = 3,61 min, m/z = 408,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,61 min, ESI+ encontrado [M+H] = 408,2

Ejemplo 396

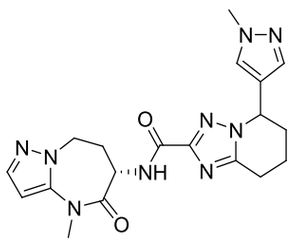


5-(2,6-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5-(2,6-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (26,2 mg, 23 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dd, J = 20,1, 7,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 2H), 7,14 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,32 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 4,41 – 4,10 (m, 3H), 3,23 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,09 – 2,85 (m, 2H), 2,64 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,29 (m, 2H), 2,20 – 1,97 (m, 3H). CL-EM T_R = 4,25 min, m/z = 442,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,25 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,2

Ejemplo 397



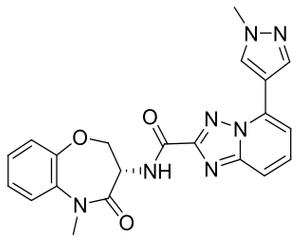
5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6, 7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-5-(1-metil-

1H-pirazol-4-il)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (23 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 – 8,38 (m, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,42 – 4,12 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 3,02 – 2,83 (m, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 1H), 2,43 – 2,24 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,93 (m, 2H). CL-EM T_R = 3,11 min, m/z = 410,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,11 min, ESI+ encontrado [M+H] = 410,2

Ejemplo 398

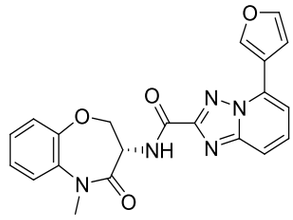


(S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepi n-3- il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona, y 2-yodo-5-(1-metil-1H- pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de acuerdo con el Método GZ14. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 60,8 mg, 32,0 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 – 8,90 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,88 – 7,73 (m, 3H), 7,55 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,21 (m, 3H), 4,96 (dt, *J* = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). CL-EM T_R = 4,29 min, m/z = 418,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,29 min, ESI+ encontrado [M+H] = 418,2

Ejemplo 399



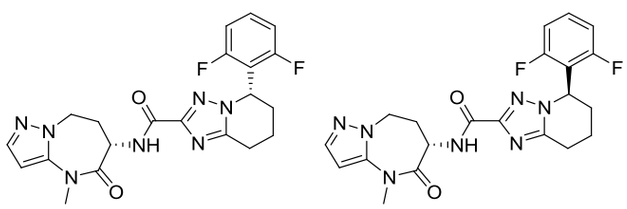
(S)-5-(furan-3-il)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-5-(furan-3-il)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (51,3 mg, 0,267 mmol), y 5-(furan-3-il)-2-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (83,0 mg, 0,267 mmol), de acuerdo con el Método GZ14. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 3,3 mg, 3,0 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,95 – 7,81 (m, 3H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 4,99 (dt, *J* = 11,8, 7,9 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H). CL-EM T_R = 4,93 min, m/z = 404,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,93 min, ESI+ encontrado [M+H] = 404,1

Ejemplos 400 y 401

Método GZ_chiral_1



(S)-5-(2,6-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (R)-5-(2,6-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

5-(2,6-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se purificó adicionalmente por SFC quiral (WhelkO-1; 156 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 45 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (S)-5-(2,6-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (32,2 mg, 28 %) y (R)-5-(2,6-difluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (21,2 mg, 18 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol al 50 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,658 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,14 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 4,41 – 4,10 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,09 – 2,86 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,21 – 1,94 (m, 3H). CL-EM T_R = 4,22 min, m/z = 442,2 $(M+H)^+$.

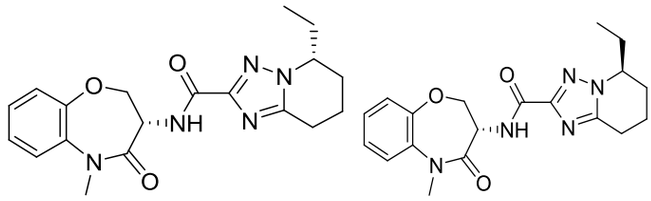
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,22 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,2

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC(Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol al 50 %, método de 2,5 min): 1,397 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,14 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,12 – 2,87 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,20 – 1,98 (m, 3H). CL-EM T_R = 4,23 min, m/z = 442,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,23 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,2

Ejemplos 402 y 403

Método GZ_chiral_2



(R)-5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (S)-5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralcel OX; 155 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 40 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (R)-5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (17,6 mg, 16 %) (S)-5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (19,8 mg, 18 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,763 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 4,82 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,85 (c, *J* = 6,9, 6,0 Hz, 2H), 2,18 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,65 (m, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,70 min, *m/z* = 370,1 $(M+H)^+$.

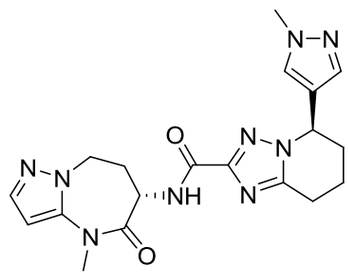
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,70 min, ESI+ encontrado [M+H] = 370,1

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC(OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,242 min, 98,9 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 4,18 (dt, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,34 (s,3H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,98 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,86 – 1,66 (m, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,72 min, *m/z* = 370,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,72 min, ESI+ encontrado [M+H] = 370,1

Ejemplo 404

Método GZ_chiral_3



(R)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

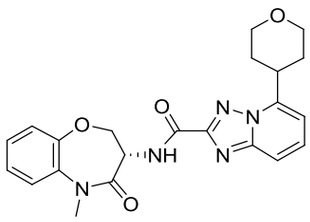
5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se purificó por SFC quiral (Chiralpak AD; 153 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 35 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria
(R)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (5,2 mg, 4,6 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos: (configuración R, S) asignada de forma arbitraria: T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 30 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,565 min, 97,8 % de pureza, 95,5 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,42 – 4,12 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (td, J = 6,3, 3,2 Hz, 2H), 2,43 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,82 (m, 2H). CL-EM T_R = 3,16 min, m/z = 410,2 $(M+H)^+$.

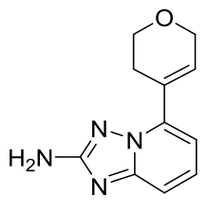
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,16 min, ESI+ encontrado [M+H] = 410,2

Ejemplo 405

MÉTODO GZ4



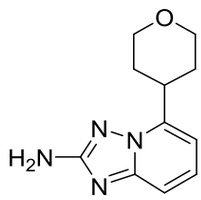
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2 H- piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Etapa 1: 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (600 mg, 2,82 mmol), éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (915 mg, 4,22 mmol), fosfato de tripotasio (1793 mg, 8,45 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) y agua (4 ml) se desgasificó, después se añadió 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo (80 mg, 0,17 mmol) y precatalizador de cloruro de aminobifenilpaladio X-Phos, XPhos-Pd-G2 (80 mg, 0,08 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El vial de microondas se tapó y se calentó a 85 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío, se trituraron con acetato de isopropilo, se eliminó por filtración el sólido para dar 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (502 mg, 83 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (tt, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,32 (c, J = 2,8 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,62 (dddd, J = 6,6, 5,2, 3,3, 1,9 Hz, 2H). CL-EM T_R = 1,08 min, *m/z* = 217,2 $(M+H)^+$.

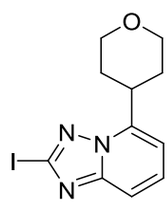
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,08 min, ESI+ encontrado [M+H] = 217,2.



Etapa 2: **5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

A una solución de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (870 mg, 4,02 mmol) en etanol (15 ml), se le añadió ácido acético (15 ml), después se le añadió óxido de platino (iv) (45 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 16 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío dando 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (755 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM T_R = 1,15 min, m/z = 219,1 $(M+H)^+$.

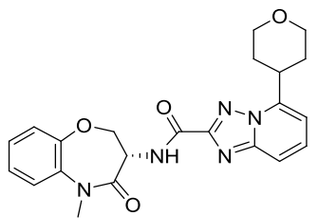
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,15 min, ESI+ encontrado [M+H] = 219,1



Etapa 3: **2-yodo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (750 mg, 3,44 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (2,51 g, 13,2 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió una solución de yoduro potásico (1,88 g, 11,34 mmol) y nitrito sódico (595 mg, 8,62 mmol) en agua (5 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2x100) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, iPrOAc del 0 % al 100 % en heptano) dando 2-yodo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (645 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 1,76 min, m/z = 330,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,76 min, ESI+ encontrado [M+H] = 330,0.



Etapa 4:

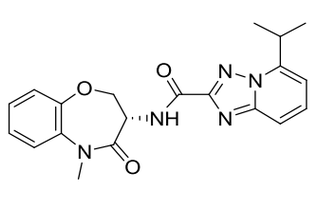
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H- piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (13,6 mg, 0,061 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (52,7 mg, 0,091 mmol), 2-yodo-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 0,607 mmol), (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (125,5 mg, 0,668 mmol) a un vial de tapa a rosca. El nitrógeno se purgó entonces a través del vial de reacción durante 15 min. Los sólidos se disolvieron en tolueno (10 ml), y se añadió trietilamina (0,55 ml, 3,95 mmol). El frasco de reacción se purgó con un globo para monóxido de carbono durante 5 minutos. El vial, con el globo de monóxido de carbono, se puso en un bloque de calentamiento de 80 ºC y se dejó en agitación durante 16 h. El residuo en bruto se disolvió en acetato de isopropilo, y se filtró a través de Celite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (230 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,13 (m, 5H), 4,91 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,73 (tt, *J* = 11,9, 3,6 Hz, 1H), 3,57 (td, *J* = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,89 – 1,72 (m, 2H). CL-EM T_R = 4,37 min, *m/z* = 422,1 $(M+H)^+$.

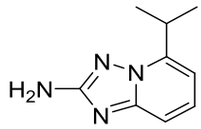
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,37 min, ESI+ encontrado [M+H] = 422,1.

Ejemplo 406

Método GZ11



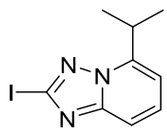
(S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Etapa 1: 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una suspensión de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (700 mg, 3,29 mmol) en dioxano (12 ml) se desgasificó, se enfrió en un baño de hielo, se le añadió cloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propano níquel (II) (178 mg, 0,329 mmol) en atmósfera de nitrógeno, seguido de diisopropil cinc (solución 1 M en tolueno) mediante una jeringa durante 10 min. Se retiró el baño de hielo, calentó hasta 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en alcohol isopropílico, y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (424 mg, 73 %) en forma de un sólido de color castaño que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 0,90 min, m/z = 177,2 $(M+H)^+$.

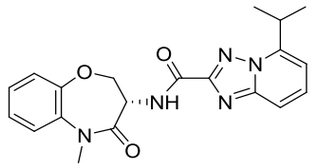
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,90 min, ESI+ encontrado [M+H] = 177,2.



Etapa 2: **2-yodo-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (800 mg, 4,54 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (3,32 g, 17,43 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió una solución de yoduro de potasio (2,49 g, 14,98 mmol) y nitrito de sodio (786 mg, 11,40 mmol) en agua (5 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2x100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, iPrOAc del 0 % al 100 % en heptano) dando 2-yodo-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (534 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 1,38 min, m/z = 288,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,38 min, ESI+ encontrado [M+H] = 288,0.



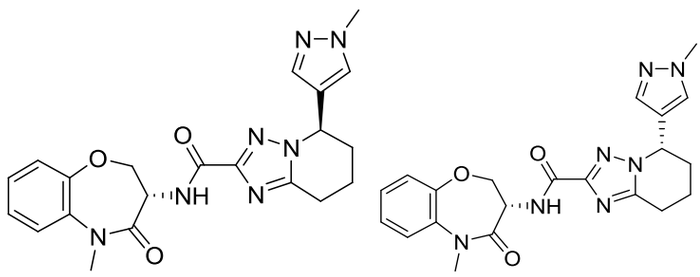
Etapa 3:

(S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Se añadieron acetato de paladio (II) (16 mg, 0,069 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (61 mg, 0,104 mmol), 2-yodo-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 0,697 mmol), (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (147 mg, 0,766 mmol) a un vial de tapa a rosca. El nitrógeno se purgó entonces a través del vial de reacción durante 15 min. Los sólidos se disolvieron en tolueno (10 ml), y se añadió trietilamina (0,63 ml, 4,53 mmol). El frasco de reacción se purgó con un globo para monóxido de carbono durante 5 minutos. El vial, con el globo de monóxido de carbono, se puso en un bloque de calentamiento de 80 ºC y se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar (S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida como un sólido de color castaño (152,8 mg, 58,0 %) que se confirmó por RMN ^{1}H como de un 64 % de pureza. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,23 – 7,21 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,76 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 6,9, 0,9 Hz, 6H). CL-EM T_R = 5,13 min, m/z = 380,1 $(M+H)^+$. CL-EM T_R = 5,13 min, m/z = 380,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,13 min, ESI+ encontrado [M+H] = 380,1

Ejemplos 407 y 411



(R)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se purificó por SFC quiral (Chiralpak AD; 153 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 35 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (R)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (5,0 mg, 8,25 %) en forma de sólidos de color blanco, y (S)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (5,0 mg, 8,25 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,600 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 4H), 5,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (td, J = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,29 (ddd, J = 8,6, 5,2, 3,3 Hz, 1H), 2,12 (dtd, J = 14,0, 7,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H). CL-EM T_R = 3,91 min, m/z = 422,1 $(M+H)^+$.

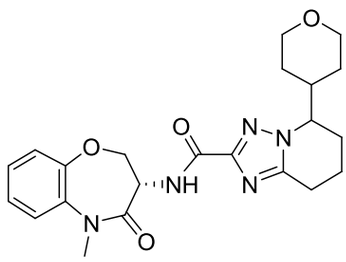
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,91 min, ESI+ encontrado [M+H] = 422,1

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC(AD, elución isocrática con metanol al 35 % +

hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,978 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 4H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (td, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 8,6, 5,2, 3,3 Hz, 1H), 2,12 (dtd, *J* = 14,0, 7,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H). CL-EM T_R = 3,89 min, *m/z* = 422,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,89 min, ESI+ encontrado [M+H] = 422,1

Ejemplo 408

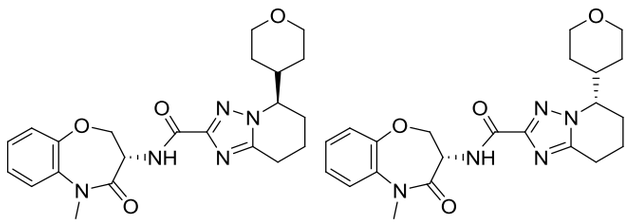


N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H- piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó por SFC (Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol al 50 % con Dióxido de carbono) para dar el producto final (58,7 mg, 18,3 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (dd, *J* = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 16,0, 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,19 (dt, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 3,42 – 3,17 (m, 4H), 2,84 (dtt, *J* = 21,9, 13,8, 5,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,02 (dh, *J* = 12,7, 7,2 Hz, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,40 (dqd, *J* = 16,1, 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H). CL-EM T_R = 4,20 min, m/z = 426,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,20 min, ESI+ encontrado [M+H] = 426,2

Ejemplos 409 y 410



(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se purificó adicionalmente por SFC quiral (WhelkO-1; 154 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 50 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (41,9 mg, 13,0 %) y (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (58,7 mg, 18,3 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol al 50 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,852 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (dd, *J* = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 16,0, 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,19 (dt, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 3,42 – 3,17 (m, 4H), 2,84 (dtt, *J* = 21,9, 13,8, 5,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,02 (dh, *J* = 12,7, 7,2 Hz, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,40 (dqd, *J* = 16,1, 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H). CL-EM T_R = 4,18 min, *m/z* = 426,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,18 min, ESI+ encontrado [M+H] = 426,2

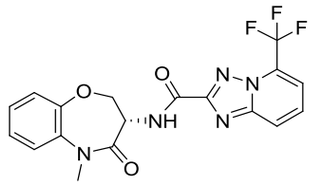
Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC(Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol

al 50 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,165 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (dd, *J* = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 16,0, 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,19 (dt, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 3,42 – 3,17 (m, 4H), 2,84 (dtt, *J* = 21,9, 13,8, 5,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,02 (dh, *J* = 12,7, 7,2 Hz, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,40 (dqd, *J* = 16,1, 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H). CL-EM T_R = 4,20 min, *m/z* = 426,2 $(M+H)^+$.

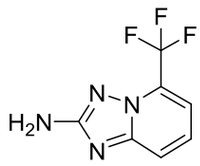
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,20 min, ESI+ encontrado [M+H] = 426,2

Ejemplo 412

MÉTODO GZ5



(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



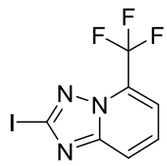
Etapa 1: 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

A una solución de 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (960 mg, 5,92 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió etoxicarbonilo isotiocianato (0,77 ml, 6,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación como N-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]carbamotioil]carbamato de etilo.

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (960 mg, 5,92 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,77 ml, 6,52 mmol) en MeOH (8 ml) y EtOH (8 ml) se añadió una solución de N-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]carbamotioil]carbamato de etilo en bruto en MeOH (8 ml) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, calentó a 60ºC durante 18 horas hasta que la reacción se hubo completado. La mezcla de reacción se enfrió, los disolventes se evaporaron. El

residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío, se trituraron con acetato de isopropilo, se eliminó por filtración el sólido para dar 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1066 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM T_R = 1,24 min, m/z = 203,1 $(M+H)^+$.

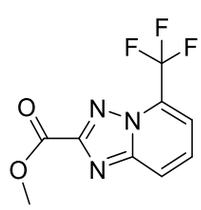
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,24 min, ESI+ encontrado [M+H] = 203,1.



Etapa 2: **2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1066 mg, 5,06 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (3,70 g, 19,44 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió una solución de yoduro potásico (2,77 g, 16,71 mmol) y nitrito sódico (877 mg, 12,71 mmol) en agua (5 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2 x) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, iPrOAc del 0 % al 100 % en heptano) dando 2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (929 mg, 58,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 1,93 min, m/z = 313,9 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,93 min, ESI+ encontrado [M+H] = 313,9.

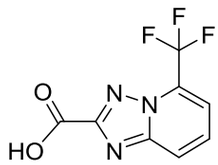


Etapa 3: **5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo**

A una solución de 2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (250 mg, 0,798 mmol) en MeOH (15 ml)) en un autoclave Easy Max se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (60 mg, 0,08 mmol), trimetilamina (1,11 ml, 7,98 mmol). El autoclave se cerró herméticamente, se purgó con CO dos veces, y se presurizó a 0,83 MPa. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se

calentó a 80 °C durante 15 h, se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) dando 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo (179 mg, 91,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM T_R =1,10 min, m/z = 246,0 $(M+H)^+$.

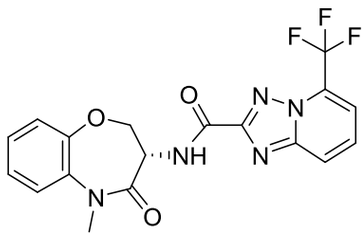
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,10 min, ESI+ encontrado [M+H] = 246,0.



Etapa 4: ácido 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico

A una solución de 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo (64 mg, 0,261 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (1 ml) se añadió hidróxido de litio (1 mol/l) en agua (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y después se ajustó a pH = 1 mediante la adición de 1 N ácido clorhídrico. La solución se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para dar ácido 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (60 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 0,88 min, *m/z* = 232,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,88 min, ESI+ encontrado [M+H] = 232,2.



Etapa 5:

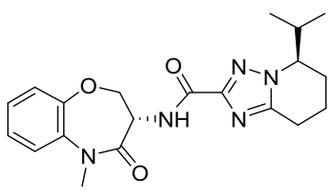
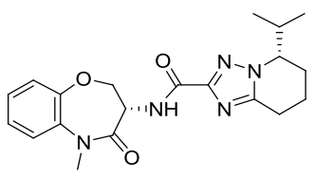
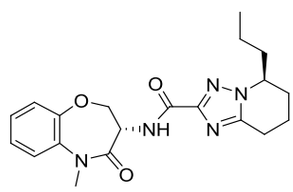
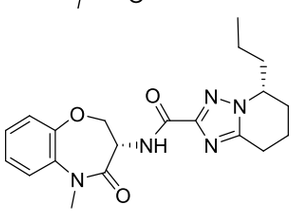
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

A una solución de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (93 mg, 0,409 mmol) y ácido 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (63 mg, 0,272 mmol) en

N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió HATU (120,9 mg, 0,327 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,818 mmol. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, después se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) dando (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (65,5 mg, 58 %) como un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dddd, *J* = 21,7, 14,5, 7,4, 2,0 Hz, 3H), 4,92 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H). CL-EM T_R = 4,90 min, m/z = 406,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,90 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,0

Ejemplos 413 - 416

(R)-5-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-5-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Una mezcla de 64 % de (S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y 36 % de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-

2-carboxamida se redujo de acuerdo con el **Método GZ2**. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralpak ID; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 35 % con Dióxido de carbono) dando cuatro isómeros (los isómeros estructurales se asignaron basándose en RMN 1H; los diastereómeros se asignaron de forma arbitraria):

(R)-5-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (26 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco.

(S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (16,1 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco.

(S)-5-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (22,6 mg, 19,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (12,7 mg, 10,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

Datos analíticos para el primer isómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,655 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 4H), 5,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (td, J = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,29 (ddd, J = 8,6, 5,2, 3,3 Hz, 1H), 2,12 (dtd, J = 14,0, 7,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H). CL-EM T_R = 5,026 min, m/z = 384,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,026 min, ESI+ encontrado [M+H] = 384,2

Datos analíticos para el segundo isómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,823 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,31 (s,

3H), 2,84 (c, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 2H), 2,19 – 1,91 (m, 3H), 1,85 – 1,57 (m, 3H), 1,48 – 1,29 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).CL-EM T_R = 5,12 min, *m/z* = 384,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,12 min, ESI+ encontrado [M+H] = 384,2

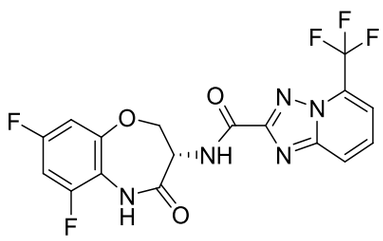
Datos analíticos para el tercer isómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,391 min, 98,8 % de pureza, 97,7 % de ee: : RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 4H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (td, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 8,6, 5,2, 3,3 Hz, 1H), 2,12 (dtd, *J* = 14,0, 7,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H). CL-EM T_R = 5,03 min, *m/z* = 384,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,03 min, ESI+ encontrado [M+H] = 384,2

Datos analíticos para el cuarto isómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,475 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: : RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,84 (c, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 2H), 2,19 – 1,91 (m, 3H), 1,85 – 1,57 (m, 3H), 1,48 – 1,29 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). CL-EM T_R = 5,14 min, *m/z* = 384,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,14 min, ESI+ encontrado [M+H] = 384,2

Ejemplo 417

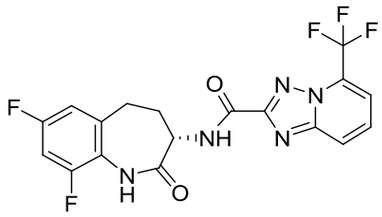


(S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, y ácido 5- (trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ5. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 123 mg, 78,0 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 10,4, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,06 (dt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 10,9, 7,3 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H). CL-EM T_R = 4,72 min, m/z = 428 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,72 min, ESI+ encontrado [M+H] = 428

Ejemplo 418

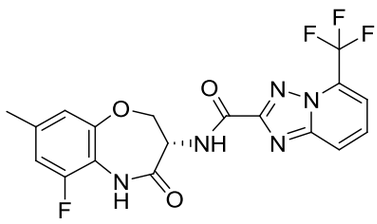


(S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(trifluorometil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(trifluorometil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-3-amino-7,9-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona, y ácido 5- (trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ5. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 80,9 mg, 51,7 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 2H), 7,29 (ddd, J = 10,0, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 4,43 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,37 – 3,22 (m, 3H), 2,87 – 2,74 (m, 2H), 2,39 – 2,25 (m, 1H). CL-EM T_R = 4,69 min, m/z = 426 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,69 min, ESI+ encontrado [M+H] = 426

Ejemplo 419



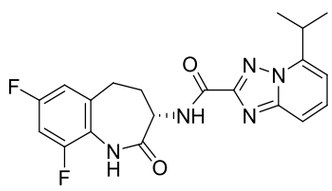
(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluoro-metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluoro metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-3-amino-6-fluoro-8-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, y ácido 5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ5. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 86,2 mg, 55 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,94 (dt, J = 11,0, 7,4 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 10,2, 7,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H). CL-EM T_R = 4,98 min, m/z = 424,1 $(M+H)^+$.

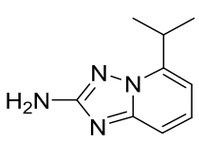
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,98 min, ESI+ encontrado [M+H] = 424,1

Ejemplo 420

Método GZ12



(S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

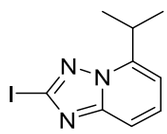


Etapa 1: 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una suspensión de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (700 mg, 3,29 mmol)

en dioxano (12 ml) se desgasificó, se enfrió en un baño de hielo, se le añadió cloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propano níquel (II) (178 mg, 0,329 mmol) en atmósfera de nitrógeno, seguido de diisopropil cinc (solución 1 M en tolueno) mediante una jeringa durante 10 min. Se retiró el baño de hielo, calentó hasta 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en alcohol isopropílico, y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (424 mg, 73 %) en forma de un sólido de color castaño, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 0,90 min, *m/z* = 177,2 $[M + H]^+$.

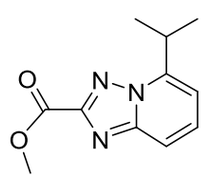
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,90 min, ESI+ encontrado [M+H] = 177,2.



Etapa 2: **2-yodo-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (800 mg, 4,54 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (3,32 g, 17,43 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió una solución de yoduro de potasio (2,49 g, 14,98 mmol) y nitrito de sodio (786 mg, 11,40 mmol) en agua (5 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2x100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 % al 100 % en heptano) dando 2-yodo-5-isopropil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina (534 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 1,38 min, *m/z* = 288,0 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,38 min, ESI+ encontrado [M+H] = 288,0.

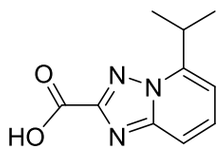


Etapa 3: **5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo**

A una solución de 2-yodo-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1000 mg, 3,48 mmol) en MeOH (20 ml)) en un autoclave Easy Max se añadió

[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) (260 mg, 0,348 mmol), trimetilamina (4,85 ml, 34,83 mmol). El autoclave se cerró herméticamente, se purgó con CO dos veces, y se presurizó a 0,83 MPa. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C durante 15 h, se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) dando 5-isopropil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo (710 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM T_R = 1,14 min, *m/z* = 220,1 $[M + H]^+$.

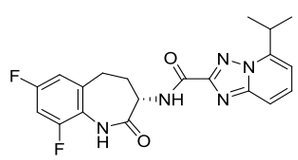
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,14 min, ESI+ encontrado [M+H] = 220,1.



Etapa 4: ácido 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico

A una solución de 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo (806 mg, 3,68 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (7 ml) se añadió hidróxido de litio (1 mol/l) en agua (7 ml, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y después se ajustó a pH = 1 mediante la adición de 1 N ácido clorhídrico. La solución se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para dar ácido 5-isopropil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (716 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 0,96 min, *m/z* = 206,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,96 min, ESI+ encontrado [M+H] = 206,2.



Etapa 5: (S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

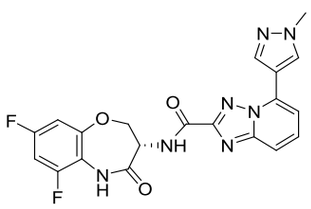
A una solución de (S)-3-amino-7,9-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona (132 mg, 0,532 mmol) y ácido 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (95 mg, 0,460 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió HATU (215 mg, 0,560 mmol),

y N,N-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,39 mmol. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, después se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar un sólido de color castaño (103,7 mg, 56 %) como una mezcla de 64 % de (S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y 36 % de (S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida. Este compuesto final se observó como un único pico por CL-EM, se confirmó por RMN ^{1}H que mostró que la pureza era de un 64 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,63 (dd, *J* = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 7,85 – 7,68 (m, 3H), 7,29 (ddd, *J* = 10,2, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 (ddt, *J* = 11,0, 8,7, 1,9 Hz, 3H), 4,43 (dt, *J* = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 3,77 (h, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,39 – 3,25 (m, 1H), 2,83 (dd, *J* = 11,1, 5,5 Hz, 2H), 2,30 (ddt, *J* = 12,4, 9,3, 4,0 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). CL-EM T_R = 4,92 min, m/z = 400,1 $(M+H)^+$.

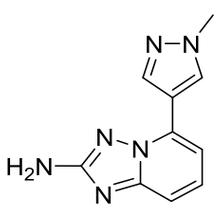
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,92 min, ESI+ encontrado [M+H] = 400,1

Ejemplo 421

Método GZ15



(S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

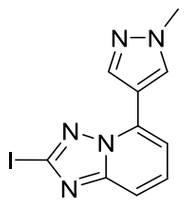


Etapa 1: 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (500 mg, 2,347 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (977 mg, 4,694 mmol), fosfato de tripotasio (1541 mg, 7,041 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) y agua (4 ml) se desgasificó, después se añadió 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo (67

mg, 0,141 mmol) y precatalizador de cloruro de aminobifenilpaladio X-Phos, XPhos-Pd-G2 (63 mg, 0,071 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El vial de microondas se tapó y se calentó a 85 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío, se trituraron con acetato de isopropilo, se eliminó por filtración el sólido para dar 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (385 mg, 76,7 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM T_R = 1,10 min, m/z = 215,0 $(M+H)^+$.

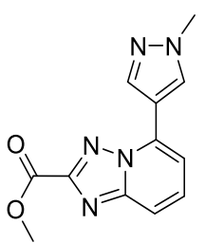
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,10 min, ESI+ encontrado [M+H] = 215,0.



Etapa 2: **2-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1011 mg, 4,719 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (3,45 g, 18,122 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió una solución de yoduro potásico (2590 mg, 15,573 mmol) y nitrito sódico (817 mg, 11,845 mmol) en agua (5 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2x150) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, iPrOAc del 0 % al 100 % en heptano) dando 2-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (800 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 2,04 min, m/z = 325,9 $(M+H)^+$.

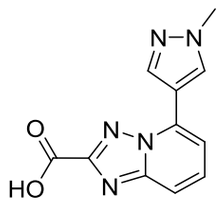
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 2,04 min, ESI+ encontrado [M+H] = 325,9.



Etapa 3: **5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo**

A una solución de 2-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (800 mg, 2,461 mmol) en MeOH (20 ml)) en un autoclave Easy Max se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (184 mg, 0,246 mmol), trimetilamina (3,43 ml, 24,607 mmol). El autoclave se cerró herméticamente, se purgó con CO dos veces, y se presurizó a 0,83 MPa. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C durante 15 h, se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) dando 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo (574 mg, 91 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM T_R = 0,97 min, m/z = 258,1 $(M+H)^+$.

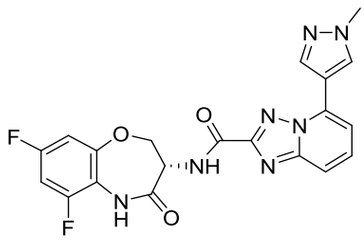
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,97 min, ESI+ encontrado [M+H] = 258,1.



Etapa 4: ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico

A una solución de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo (574 mg, 2,231 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y metanol (3 ml) se añadió hidróxido de litio (1 mol/l) en agua (4 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y después se ajustó a pH = 1 mediante la adición de 1 N ácido clorhídrico. La solución se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para dar ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (381 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 0,92 min, *m/z* = 244,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,92 min, ESI+ encontrado [M+H] = 244,1.



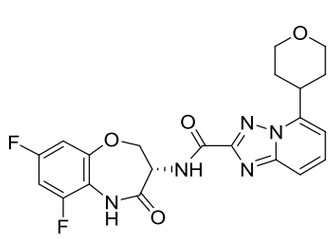
Etapa 5: (S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

A una solución de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (95 mg, 0,378 mmol) y ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (80 mg, 0,329 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió HATU (153 mg, 0,395 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,316 mmol. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, después se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar (S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina-2-carboxamida como un sólido de color castaño (2 mg, 1,4 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (s, 2H), 8,96 – 8,89 (m, 4H), 8,53 (s, 2H), 7,88 – 7,73 (m, 6H), 7,26 (ddd, J = 10,3, 9,0, 2,9 Hz, 2H), 7,07 (dt, J = 9,1, 2,2 Hz, 2H), 5,02 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 2H), 4,78 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 10,2, 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 6H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 2,47 (s, 1H). CL-EM T_R = 4,31 min, m/z = 440,1 $(M+H)^+$.

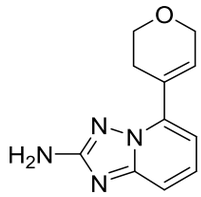
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,31 min, ESI+ encontrado [M+H] = 440,1

Ejemplo 422

Método GZ16



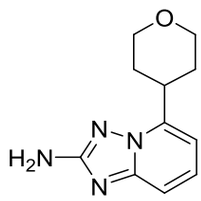
(S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Etapa 1: 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una mezcla de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (600 mg, 2,82 mmol), éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (915 mg, 4,22 mmol), fosfato de tripotasio (1793 mg, 8,45 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) y agua (4 ml) se desgasificó, después se añadió 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo (80 mg, 0,17 mmol) y precatalizador de cloruro de aminobifenilpaladio X-Phos, XPhos-Pd-G2 (80 mg, 0,08 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El vial de microondas se tapó y se calentó a 85 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío, se trituraron con acetato de isopropilo, se eliminó por filtración el sólido para dar 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (502 mg, 83 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (tt, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,32 (c, J = 2,8 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,62 (dddd, J = 6,6, 5,2, 3,3, 1,9 Hz, 2H). CL-EM T_R = 1,08 min, *m/z* = 217,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,08 min, ESI+ encontrado [M+H] = 217,2.

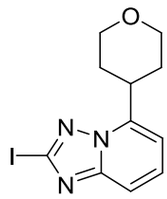


Etapa 2: **5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina**

A una solución de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (870 mg, 4,02 mmol) en etanol (15 ml), se le añadió ácido acético (15 ml), después se le añadió óxido de platino (iv) (45 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 16 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se

concentraron a sequedad al vacío dando 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (755 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM T_R = 1,15 min, m/z = 219,1 $(M+H)^+$.

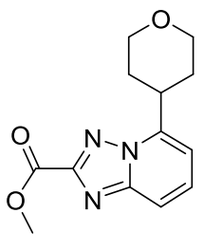
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,15 min, ESI+ encontrado [M+H] = 219,1



Etapa 3: **2-yodo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina**

A una solución de 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (750 mg, 3,44 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (2,51 g, 13,2 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió una solución de yoduro potásico (1,88 g, 11,34 mmol) y nitrito sódico (595 mg, 8,62 mmol) en agua (5 ml) a 24 °C. Después de 18 h, se añadió acetato de isopropilo a la mezcla de reacción. La solución resultante se lavó con agua (2x100) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, iPrOAc del 0 % al 100 % en heptano) dando 2-yodo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (645 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 1,76 min, m/z = 330,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 5 min) tiempo de retención 1,76 min, ESI+ encontrado [M+H] = 330,0.

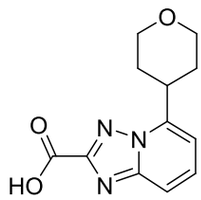


Etapa 3: **5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo**

A una solución de 2-yodo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (144 mg, 0,438 mmol) en MeOH (15 ml)) en un autoclave Easy Max se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (33 mg, 0,0438 mmol), trimetilamina (0,61 ml, 4,375 mmol). El autoclave se cerró herméticamente, se purgó con CO dos veces, y se presurizó a 0,83 MPa. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 80 °C durante 15 h, se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó

por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) dando 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo (79 mg, 79 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 7,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,95 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,72 (tt, J = 12,1, 3,7 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,07 – 1,94 (m, 2H), 1,82 (cd, J = 12,3, 4,3 Hz, 2H). CL-EM T_R = 1,10 min, m/z = 262,2 $(M+H)^+$.

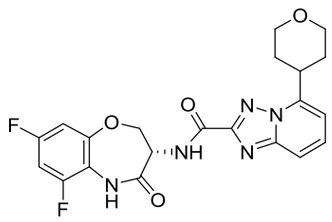
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,10 min, ESI+ encontrado [M+H] = 262,2.



Etapa 4: ácido 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico

A una solución de 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de metilo (143 mg, 0,547 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y metanol (3 ml) se añadió hidróxido de litio (1 mol/l) en agua (3 ml, 3,010 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y después se ajustó a pH = 1 mediante la adición de 1 N ácido clorhídrico. La solución se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío para dar ácido 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (65 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM T_R = 0,72 min, *m/z* = 248,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 0,72 min, ESI+ encontrado [M+H] = 248,1.

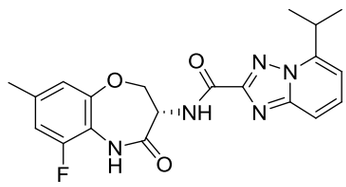


Etapa 5: (S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

A una solución de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (112 mg, 0,447 mmol) y ácido 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (85 mg, 0,343 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió HATU (160 mg, 0,412 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,031 mmol. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, después se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-50 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar (S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (15,2 mg, 10,0 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,06 (dt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,99 (dt, J = 11,0, 7,3 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,82 (m, 2H). CL-EM T_R = 4,44 min, m/z = 444,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,44 min, ESI+ encontrado [M+H] = 444,1

Ejemplo 423



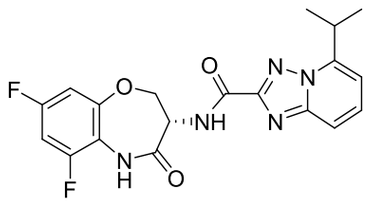
(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-3-amino-6-fluoro-8-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, y ácido 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ12. El residuo se purificó por SFC (elución con metanol al 5-40 % con Dióxido de carbono, Columna: Piridil amida 150 x 30 mm) para dar (S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2- carboxamida que mostró un 64 % de pureza por RMN ^{1}H, único pico para CL-EM.

Rendimiento de la etapa final: 74 mg, 40 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 7,8, 2,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,70 (m, 2H), 7,21 (dt, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,94 (dt, J = 11,2, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,54 (ddd, J = 9,3, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H). CL-EM T_R = 5,21 min, m/z = 398,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,21 min, ESI+ encontrado [M+H] = 398,1

Ejemplo 424

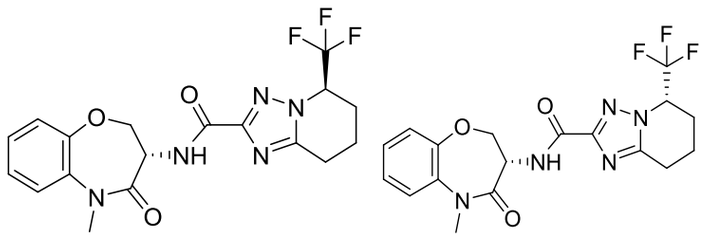


(S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-3-amino-6,8-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, y ácido 5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ12. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar (S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida que mostró un 64 % de pureza por RMN ^{1}H, único pico para CL-EM.. Rendimiento de la etapa final: 69,8 mg, 37,6 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,70 (m, 2H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (dt, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 5,05 – 4,93 (m, 1H), 4,71 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,59 (ddd, J = 10,2, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,38 – 3,23 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H). CL-EM T_R = 5,01 min, m/z = 402,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,01 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1

Ejemplos 425 y 426



(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó adicionalmente por SFC quiral (Cellulose-1; 155 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 20 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil) - 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (15 mg, 13 %) y (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil) - 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (16,5 mg, 14,5 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (Cel-1, elución isocrática con metanol al 15 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,989 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 5,41 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,42 – 3,18 (m, 3H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,39 – 2,15 (m, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 2H). CL-EM T_R = 4,760 min, *m/z* = 410,1 $(M+H)^+$.

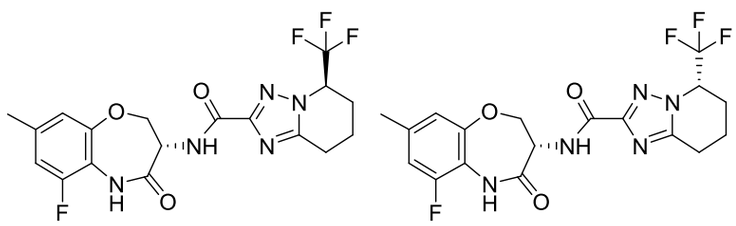
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,760 min, ESI+ encontrado [M+H] = 410,1

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC(Cel-1, elución isocrática con metanol al 15 %

+ hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,372 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 5,41 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,42 – 3,18 (m, 3H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,39 – 2,15 (m, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 2H). CL-EM T_R = 4,81 min, *m/z* = 410,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,81 min, ESI+ encontrado [M+H] = 410,1

Ejemplos 427 y 428



(R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralpak AD; 152 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (27,2 mg, 32 %) y (S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2- carboxamida (26,6 mg, 32,5 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido

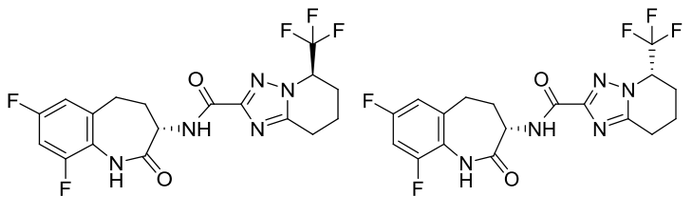
de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,624 min, 98,5 % de pureza, 97 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 7,2 Hz, 1H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,30 (m, 5H), 1,96 (h, J = 6,7 Hz, 2H). CL-EM T_R = 4,44 min, *m/z* = 428,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,44 min, ESI+ encontrado [M+H] = 428,1

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC(AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,200 min, 100 % de ee: RMN ^{1}H 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 7,2 Hz, 1H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,30 (m, 5H), 1,96 (h, J = 6,7 Hz, 2H). CL-EM T_R = 4,50 min, *m/z* = 428,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,50 min, ESI+ encontrado [M+H] = 428,1

Ejemplos 429 y 430



(R)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (S)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralpak AD; 151 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de carbono) dando

diastereómeros asignados de forma arbitraria (R)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (23,5 mg, 29,7 %) y (S)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (20,6 mg, 26,0 %) en forma de sólidos de color blanco:

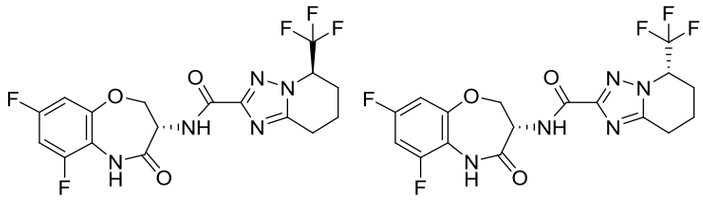
Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,568 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,2, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 5,40 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,06 – 2,71 (m, 4H), 2,50 – 2,15 (m, 4H), 1,94 (m, 2H). CL-EM T_R = 4,16 min, *m/z* = 430,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,16 min, ESI+ encontrado [M+H] = 430,1

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC(AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,873 min, 98,07 % de pureza, 96,14 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,2, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 5,40 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,06 – 2,71 (m, 4H), 2,50 – 2,15 (m, 4H), 1,94 (m, 2H). CL-EM T_R = 4,22 min, *m/z* = 430,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,22 min, ESI+ encontrado [M+H] = 430,1

Ejemplos 431 y 432



(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluoro-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y (S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluoro-metil)-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1:1)

N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralpak AD; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de carbono) dando diastereómeros asignados de forma arbitraria (R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (19,8 mg, 17,9 %) y (S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (21,0 mg, 20,2 %) en forma de sólidos de color blanco:

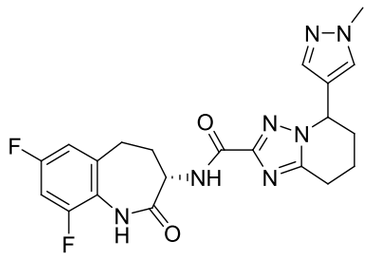
Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,535 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,3, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 5,42 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,40 – 2,16 (m, 2H), 1,96 (h, J = 6,6 Hz, 2H). CL-EM T_R = 4,24 min, *m/z* = 432,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,24 min, ESI+ encontrado [M+H] = 432,1

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC(AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,849 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,3, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 5,42 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,40 – 2,16 (m, 2H), 1,96 (h, J = 6,6 Hz, 2H). CL-EM T_R = 4,29 min, *m/z* = 432,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,29 min, ESI+ encontrado [M+H] = 432,1.

Ejemplo 433

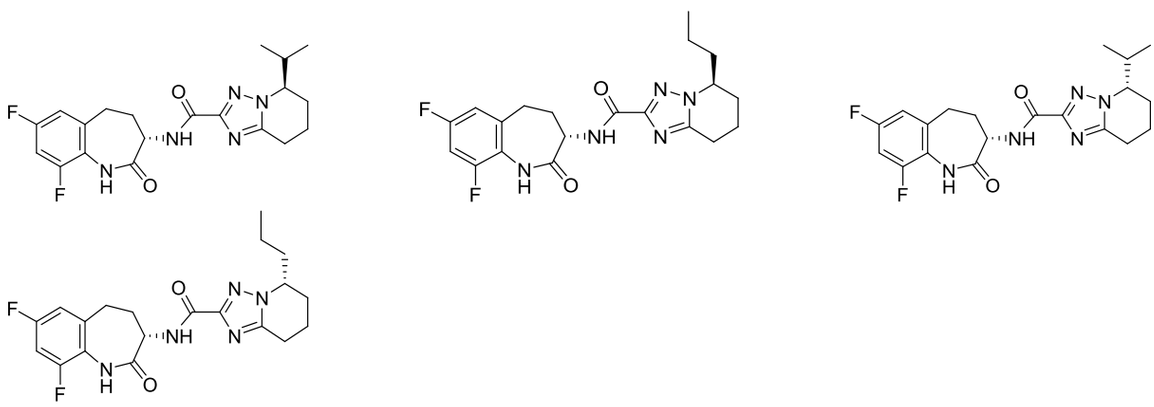


N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(1-metil-1H - pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se preparó a partir de (S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método GZ2. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto final (7,3 mg, 10,3 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (td, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,92 (dt, J = 10,0, 5,4 Hz, 2H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,33 – 2,17 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (dd, J = 20,0, 10,3 Hz, 2H). CL-EM T_R = 3,85 min, m/z = 442,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,85 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,1

Ejemplos 434 – 437



(R)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(R)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Una mezcla de 64 % de (S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y 36 % de (S)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se redujo de acuerdo con el Método GZ2. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral se purificó por SFC quiral (Chiralpak ID; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de carbono) dando cuatro isómeros (los isómeros estructurales se asignaron basándose en RMN 1H; los diastereómeros se asignaron de forma arbitraria):

(R)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (19,6 mg, 19,8 %) en forma de sólidos de color blanco

(S)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (8,8 mg, 8,2 %) en forma de sólidos de color blanco

(S)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (19 mg, 18,6 %) en forma de sólidos de color blanco

(R)-N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (8,1 mg, 8,2 %) en forma de sólidos de color blanco.

Datos analíticos para el primer isómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,719 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 4,4 Hz, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,72 (dtd, J = 59,4, 7,0, 6,5, 4,0 Hz, 5H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 10,7, 8,2, 5,2 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,72 min, *m/z* = 404,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,72 min, ESI+ encontrado [M+H] = 404,1

Datos analíticos para el segundo isómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,950 min, 99,6 % de pureza, 99,2 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,93 – 2,71 (m, 4H), 2,50 – 2,36 (m, 1H), 2,30 – 1,91 (m, 4H), 1,86 – 1,57 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,85 min, *m/z* = 404,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,85 min, ESI+ encontrado [M+H] = 404,1

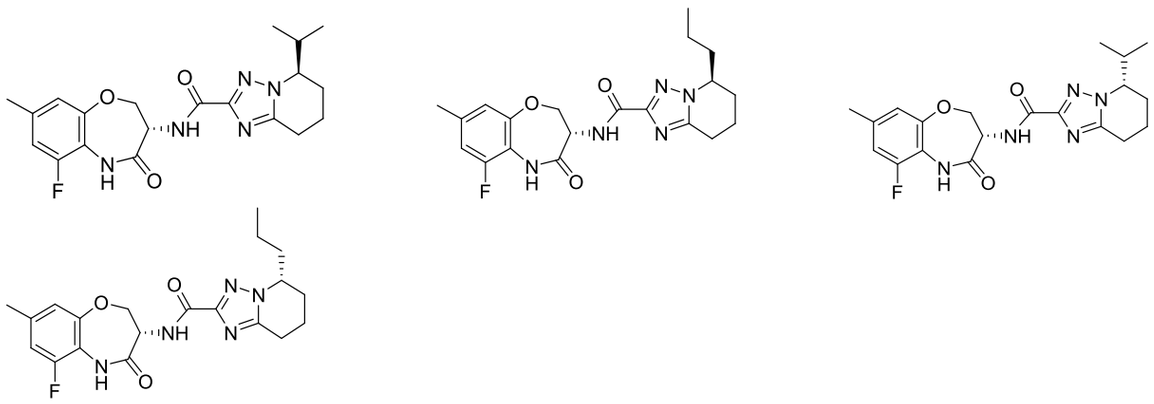
Datos analíticos para el tercer isómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,368 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 4,4 Hz, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,72 (dtd, J = 59,4, 7,0, 6,5, 4,0 Hz, 5H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 10,7, 8,2, 5,2 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,78 min, *m/z* = 404,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,78 min, ESI+ encontrado [M+H] = 404,1

Datos analíticos para el cuarto isómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,439 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,93 – 2,71 (m, 4H), 2,50 – 2,36 (m, 1H), 2,30 – 1,91 (m, 4H), 1,86 – 1,57 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,88 min, *m/z* = 404,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,88 min, ESI+ encontrado [M+H] = 404,1

Ejemplos 438 – 441



(R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Una mezcla de 64 % de (S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y 36 % de (S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida se redujo de acuerdo con el Método GZ2. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral se purificó por SFC quiral (Chiralpak ID; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 35 % con Dióxido de carbono) dando cuatro isómeros (los isómeros estructurales se asignaron basándose en RMN 1H; los diastereómeros se asignaron de forma arbitraria):

(R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (3,5 mg, 5,0 %) en forma de sólidos de color blanco

(S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1,6 mg, 2,1 %) en forma de sólidos de color blanco

(S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (4,1 mg, 5,8 %) en forma de sólidos de color blanco

(R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1,8 mg, 2,4 %) en forma de sólidos de color blanco.

Datos analíticos para el primer isómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,874 min, 99,3 % de pureza, 98,5 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,79 (ddd, J = 17,7, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 10,8, 8,5, 5,7 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,94 min, *m/z* = 402,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,94 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1

Datos analíticos para el segundo isómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,019 min, 94,3 % de pureza, 88,6 % de ee: CL-EM T_R = 5,05 min, *m/z* = 402,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,05 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1

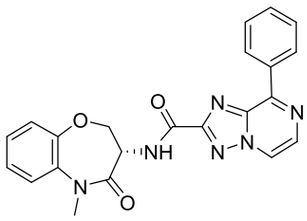
Datos analíticos para el tercer isómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,220 min, 98,3 % de pureza, 96,6 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,79 (ddd, J = 17,7, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 10,8, 8,5, 5,7 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,91 min, *m/z* = 402,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,91 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1

Datos analíticos para el cuarto isómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 1,513 min, 95,8 % de pureza, 91,6 % de ee: CL-EM T_R = 5,08 min, *m/z* = 402,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,08 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,1.

Ejemplo 442



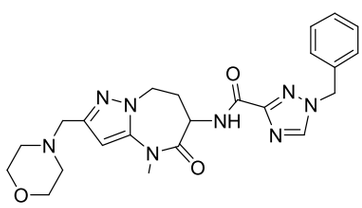
(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-8-fenil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina-2-carboxamida

Utilizando 3-fenilpirazin-2-amina para sustituir la 6-(trifluorometil)piridin-2-amina en la etapa 1 del Método GZ5, seguir las etapas. (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo [b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, y ácido 8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ5. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 35,5 mg, 22,9 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 – 9,03 (m, 2H), 8,84 – 8,75 (m, 2H), 8,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 3H), 4,98 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H). CL-EM T_R = 5,04 min, m/z = 415,1 $(M+H)^+$.

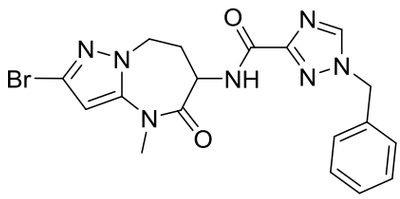
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,04 min, ESI+ encontrado [M+H] = 415,1

Ejemplo 443

MÉTODO GZ7



1-bencil-N-(4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



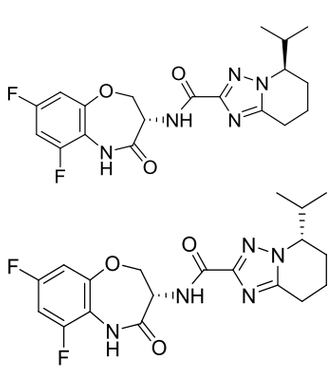
Etapa 1:

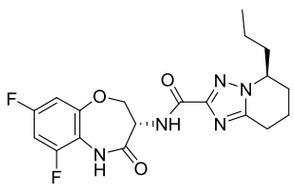
1-bencil-N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

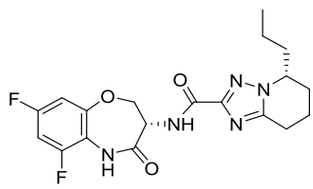
El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-1H-pirazol-3-amina y ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico de acuerdo con el MÉTODO Z (Wuxi). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 – 8,57 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,39 – 4,31 (m, 2H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,23 min, *m/z* = 444,0 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,23 min, ESI+ encontrado [M+H] = 444,0.

Ejemplos 444 – 447







(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil- 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil- 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil- 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

(S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil- 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Una mezcla de 64 % de (S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida y 36(S)-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina-2-carboxamida se redujo de acuerdo con el Método GZ2. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral se purificó por SFC quiral (Chiralpak ID; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de carbono) dando cuatro isómeros (los isómeros estructurales se asignaron basándose en RMN 1H; los diastereómeros se asignaron de forma arbitraria):

(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (3 mg, 4,3 %) en forma de sólidos de color blanco

(S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6 ,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1,1 mg, 1,7 %) en forma de sólidos de color blanco

(R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-5,6 ,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (1,4 mg, 2,1 %) en forma de sólidos de color blanco

(S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (3,6 mg, 5,5 %) en forma de sólidos de color blanco.

Datos analíticos para el primer diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,626 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,4, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,79 (td, J = 12,3, 10,8, 5,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,58 min, *m/z* = 406,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,58 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,1

Datos analíticos para el segundo diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min):

0,675 min, 100 % de pureza, 100 % de ee:). CL-EM T_R = 4,68 min, *m/z* = 406,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,68 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,1

Datos analíticos para el tercer diastereómero de elución (configuración R, S) asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,918 min, 93,4 % de pureza, 86,8 % de ee:). CL-EM T_R = 4,68 min, *m/z* = 406,1 $(M+H)^+$.

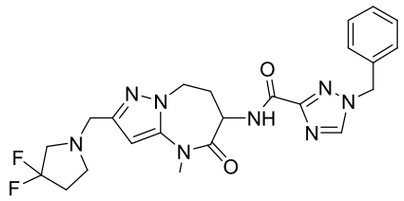
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,68 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,1

Datos analíticos para el cuarto diastereómero de elución (configuración S, S asignada de forma arbitraria T_R de SFC (Whelko1 s,s, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de carbono, método de 2,5 min): 0,975 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,4, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,79 (td, J = 12,3, 10,8, 5,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R = 4,60 min, *m/z* = 406,1 $(M+H)^+$.

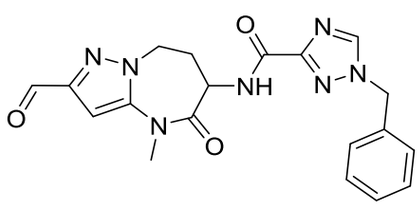
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,60 min, ESI+ encontrado [M+H] = 406,1

Ejemplo 448

MÉTODO GZ8



1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H- pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6- il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-1H-pirazol-3-amina y ácido 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico de acuerdo con el MÉTODO GZ7 siguiendo de la etapa 1 a la etapa 3. CL-EM T_R = 1,08 min [método de 2 min], *m/z* = 394 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,08 min, ESI+ encontrado [M+H] = 394,0.

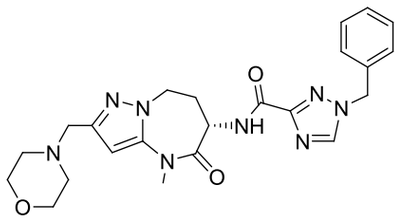
Etapa 2:

1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H- pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (40 mg, 0,102 mmol) en dicloroetano (1 ml) se añadió trietilamina (0,04 ml, 0,305 mmol) y dejó agitar durante 10 min. Se añadió 1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 0,102 mmol) como una porción, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (88 mg, 0,408 mmol) y dejó agitar durante una noche. La reacción se interrumpió con la adición de solución de $NaHCO_3$ ac. saturado (10 ml) y agitación durante 20 min. Se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío, El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar 1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)
-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3- carboxamida (69 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido de color castaño: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (cd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 2H), 4,15 (ddd, *J* = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (c, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,43 – 2,10 (m, 3H). CL-EM T_R = 2,88 min, m/z = 485,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,88 min, ESI+ encontrado [M+H] = 485,2

Ejemplo 449

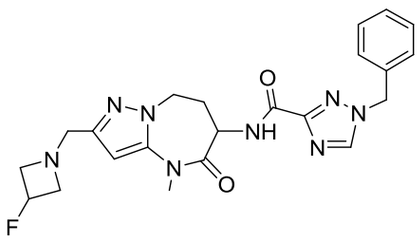


Preparado de acuerdo con el Método GZ8.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,14 (ddd, J = 14,5, 12,5, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,48 – 3,32 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,29 (m, 5H). m/z = 465,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 450

Método GZ8

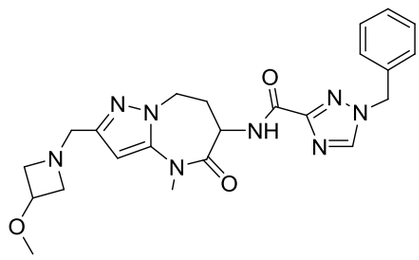


1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se preparó a partir de 1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)- 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y clorhidrato de 3-fluoroazetidina de acuerdo con el Método GZ8 para dar el producto final (49 mg, 85 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26 – 4,98 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,14 (ddd, J = 14,4, 12,5, 6,6 Hz, 1H), 3,67 – 3,44 (m, 5H), 3,26 – 3,12 (m, 6H), 2,58 (tt, J = 13,5, 8,5 Hz, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). CL-EM T_R = 2,58 min, m/z = 453,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,58 min, ESI+ encontrado [M+H] = 453,2

Ejemplo 451



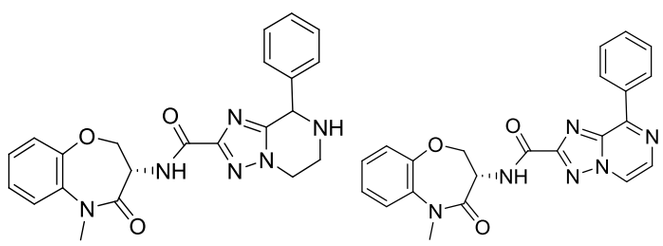
1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se preparó a partir de 1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y clorhidrato de 3-metoxiazetidina de acuerdo con el Método GZ8 para dar el producto final (36 mg, 61 %) como un producto de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,29 (ddd, J = 15,8, 8,1, 2,4 Hz, 2H), 4,13 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,94 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,48 (dt, J = 21,7, 13,2 Hz, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 12,7, 8,0, 4,9 Hz, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). CL-EM T_R = 2,66 min, m/z = 465,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,66 min, ESI+ encontrado [M+H] = 465,2

Ejemplo 452

MÉTODO GZ6



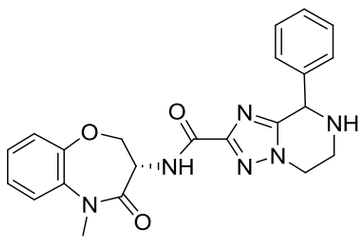
Etapa 1:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida

Utilizando 3-fenilpirazin-2-amina para sustituir la 6-(trifluorometil)piridin-2-amina en la etapa 1 del Método GZ5, seguir las etapas. (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo

[b][1,4]oxazepin-3-il)-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida se preparó de forma correspondiente a partir de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo [b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, y ácido 8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ5. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) en su lugar. Rendimiento de la etapa final: 35,5 mg, 22,9 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 – 9,03 (m, 2H), 8,84 – 8,75 (m, 2H), 8,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 3H), 4,98 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H). CL-EM T_R = 5,04 min, m/z = 415,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,04 min, ESI+ encontrado [M+H] = 415,1

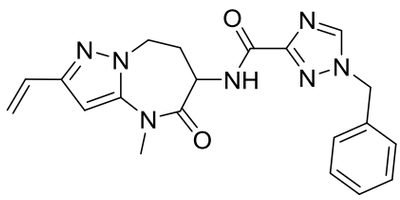


Etapa 2:

N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida

A una solución de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b] [1,4]oxazepin-3-il)-8-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida (368 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se añadió óxido de platino (iv) (20,2 mg, 0,088 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 16 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin -3-il)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamida (216 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido de color castaño: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,11 (m, 9H), 5,20 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 – 4,75 (m, 1H), 4,56 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 6,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,37 (c, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 4H). CL-EM T_R = 3,26 min, m/z = 419,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,26 min, ESI+ encontrado [M+H] = 419,1

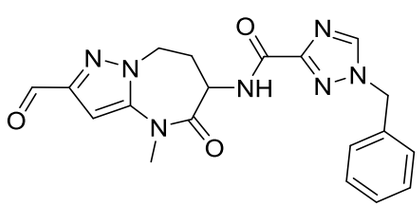


Etapa 2:

1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una suspensión de 1-bencil-N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (3860 mg, 8,69 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (80 ml) y agua (20 ml) se añadió viniltrifluoroborato de potasio (2450 mg, 17,38 mmol, 2,0 equiv.) y fluoruro de cesio (3959 mg, 26,06 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se desgasificó después durante 30 min con una corriente de nitrógeno. A la mezcla se le añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (647,5 mg, 0,8688 mmol, 0,10 equiv.). El recipiente se tapó, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 días. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y agua (150 ml). Las capas se separaron, y la parte acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 5 % en diclorometano) dando 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (1070 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido de color pardo oscuro. CL-EM T_R = 1,17 min [método de 2 min], *m/z* = 392 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,17 min, ESI+ encontrado [M+H] = 392,0.



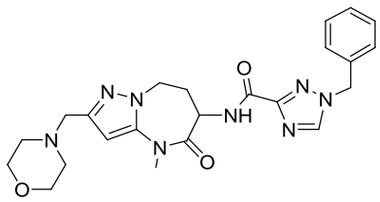
Etapa 3:

1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin -6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se burbujeó ozono a través de una solución de 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (1070 mg, 2,73 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml) enfriada a

-78 °C durante 45 min. La reacción se interrumpió con sulfuro de dimetilo (1,01 ml, 849 mg, 13,7 mmol, 5,0 equiv.) y se dejó calentar a TA. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 5 % en diclorometano) dando 1-bencil-N-(2-formil -4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (600 mg, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM T_R = 1,08 min [método de 2 min], *m/z* = 394 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 2 min) tiempo de retención 1,08 min, ESI+ encontrado [M+H] = 394,0.



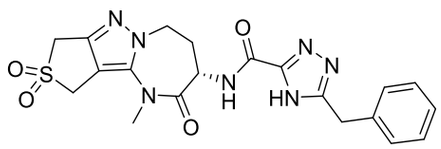
Etapa 4:

1-bencil-N-(4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de 1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 0,102 mmol) y morfolina (0,026 ml, 0,305 mmol) en dicloroetano (1 ml) se añadió ácido acético (0,01 ml, 0,203 mmol) y dejó agitar durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (65 mg, 0,305 mmol) y dejó agitar durante una noche. La reacción se hizo básica con la adición de solución de $NaHCO_3$ ac. saturado (10 ml) y agitación durante 20 min. Se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío, El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar 1-bencil-N-(4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido de color castaño: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,14 (ddd, *J* = 14,5, 12,5, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,48 – 3,32 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,29 (m, 5H). CL-EM T_R = 2,56 min, m/z = 465,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,56 min, ESI+ encontrado [M+H] = 465,2

Ejemplo 453



(*S*)-5-Bencil-*N*-(1-metil-9,9-dióxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8*H*-tieno[3',4':3, 4] pirazolo[1,5-*a*][1,3]diazepin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método AA

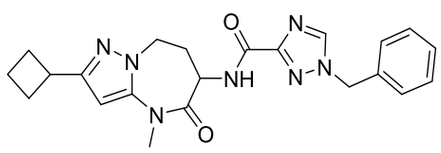
(10,5 mg, 38 % de rendimiento para la etapa de separación quiral)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (s a, 1H), 7,40 – 7,17 (m, 5H), 4,56 – 4,33 (m, 6H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H); CL-EM T_R = 3,40 min; *m/z* = 456,1 $[M + H]^+$.

Condición de separación de SFC quiral: metanol al 20 % (que contiene hidróxido de amonio al 0,1 %) en Dióxido de carbono; ChiralPak OJ (250 x 21,2 mm); 70 ml/min; 40 °C.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,40 min, ESI+ encontrado [M+H] = 456,1.

Ejemplo 454



1-Bencil-*N*-(2-ciclobutil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3]di azepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

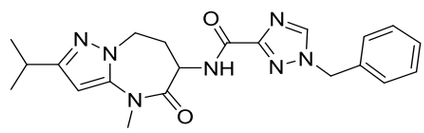
Método Z

(68 mg, 73 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,39 – 2,06 (m, 5H), 2,02 – 1,76 (m, 3H); CL-EM T_R = 4,58 min; *m/z* = 420,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,58 min, ESI+ encontrado [M+H] = 420,2.

Ejemplo 455



1-Bencil-*N*-(2-isopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3]diazepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

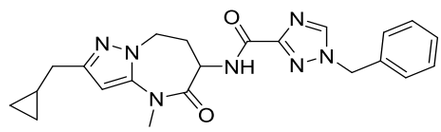
Método Z

(52 mg, 55 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,20 – 4,03 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (sept., *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,40 – 2,24 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); CL-EM T_R = 4,08 min; *m/z* = 408,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,08 min, ESI+ encontrado [M+H] = 408,2.

Ejemplo 456



1-Bencil-*N*-(2-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3]diazepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

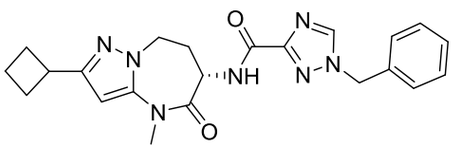
Método Z

(65 mg, 69 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37 – 4,04 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,47 – 2,29 (m, 4H), 1,06 – 0,89 (m, 1H), 0,52 – 0,41 (m, 2H), 0,24 – 0,10 (m, 2H); CL-EM T_R = 4,51 min; *m/z* = 420,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,51 min, ESI+ encontrado [M+H] = 420,2

Ejemplo 457



(*S*)-1-Bencil-*N*-(2-ciclobutil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3] diazepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método Z

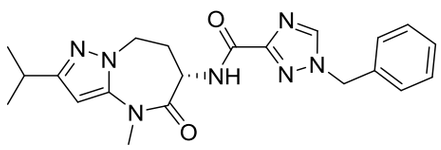
(68 mg, 73 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,39 – 2,06 (m, 5H), 2,02 – 1,76 (m, 3H); CL-EM T_R = 4,60 min; *m/z* = 420,2 $[M + H]^+$.

Condición de separación de SFC quiral: metanol al 40 % (que contiene hidróxido de amonio al 0,1 %) en Dióxido de carbono; Cellulose-1 (150 x 21,2 mm); 70 ml/min; 40 °C.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,60 min, ESI+ encontrado [M+H] = 420,2.

Ejemplo 458



(*S*)-1-Bencil-*N*-(2-isopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3] diazepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método Z

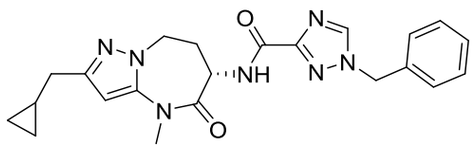
(18 mg, 72 % de rendimiento para la etapa de separación de SFC quiral)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,18 – 4,03 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (sept., *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 1,21 (dd, *J* = 6,9, 4,4 Hz, 6H); CL-EM T_R = 4,45 min; *m/z* = 408,2 $[M + H]^+$.

Condición de separación de SFC quiral: metanol al 35 % en Dióxido de carbono; Cellulose-1 (150 x 21,2 mm); 70 ml/min; 40 °C.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,45 min, ESI+ encontrado [M+H] = 408,2

Ejemplo 459



(*S*)-1-bencil-*N*-(2-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*] [1,3]diazepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método Z

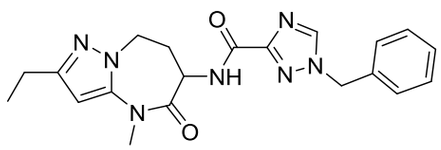
(27,8 mg)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,22 (m, 5H), 6,22 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 4,20 – 4,04 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,43 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 1,03 – 0,93 (m, 1H), 0,52 – 0,42 (m, 2H), 0,25 – 0,12 (m, 2H); CL-EM T_R = 4,53 min; *m/z* = 420,2 $[M + H]^+$.

Condición de separación de SFC quiral: metanol al 35 % en Dióxido de carbono; Cellulose-1 (150 x 21,2 mm); 70 ml/min; 40 °C.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,53 min, ESI+ encontrado [M+H] = 420,2

Ejemplo 460



1-Bencil-*N*-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3]diazepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

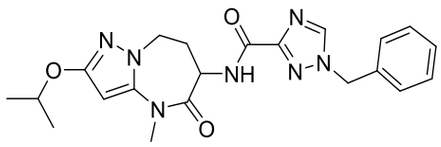
Método Z

(10,8 mg, 10 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 4,15 – 4,04 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,62 – 2,51 (m, 3H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); CL-EM T_R = 4,14 min; *m/z* = 394,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,14 min, ESI+ encontrado [M+H] = 394,2

Ejemplo 461



1-Bencil-*N*-(2-isopropoxi-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3]diazepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

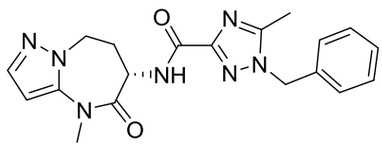
Método Z

(84 mg, 73 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 5,79 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,68 (hepta, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); CL-EM T_R = 4,44 min; *m/z* = 424,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,44 min, ESI+ encontrado [M+H] = 424,2

Ejemplo 462



(*S*)-1-Bencil-5-metil-*N*-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3]diazepin-6-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

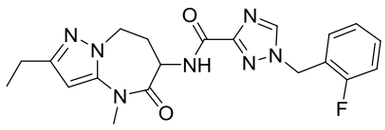
Método B

(57 mg, 56 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,44 – 4,12 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 1H); CL-EM T_R = 3,78 min; *m/z* = 380,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,78 min, ESI+ encontrado [M+H] = 380,2

Ejemplo 463



***N*-(2-Etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3]diazepin-6-il)-1-(2- fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida**

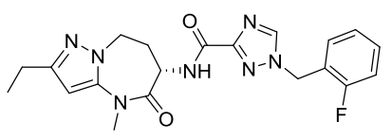
Método Z

(159 mg, 61 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,15 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,39 – 4,22 (m, 2H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 3H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); CL-EM T_R = 4,27 min; *m/z* = 412,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,27 min, ESI+ encontrado [M+H] = 412,2

Ejemplo 464



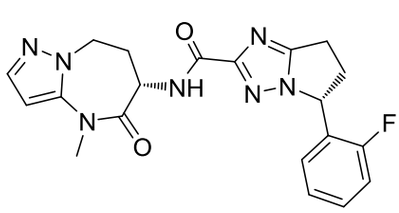
(S)-N-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2- fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método Z

(78 mg, 97 % de rendimiento en la etapa de separación quiral)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,18 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,19 – 4,03 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,70 – 2,50 (m, 3H), 2,41 – 2,21 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 465

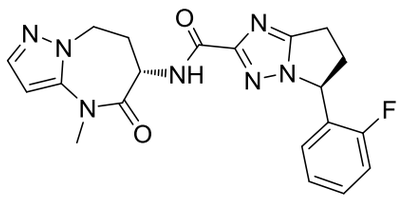


(R)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

(10,8 mg, 14 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,30 –7,20 (m, 3H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,42 – 4,09 (m, 3H), 3,28 – 3,17 (m, 4H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,27 (m, 1H).

Ejemplo 466

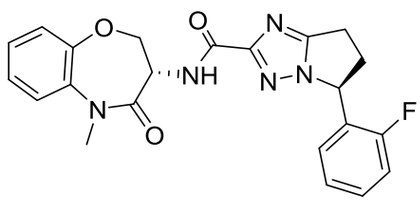


(S)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

(11,1 mg, 14 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,43 – 4,09 (m, 3H), 3,29 – 3,17 (m, 4H), 3,11 – 2,99 (m, 2H), 2,71 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,28 (m, 1H).

Ejemplo 467

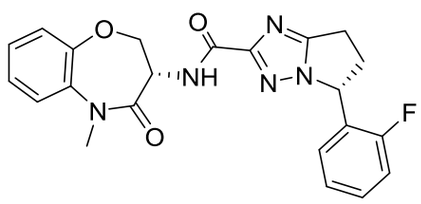


(S)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

(10,8 mg, 14 % de rendimiento)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H, NH), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 6H), 5,78 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27 – 3,18 (m, 1H), 3,16 – 2,95 (m, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 1H).

Ejemplo 468



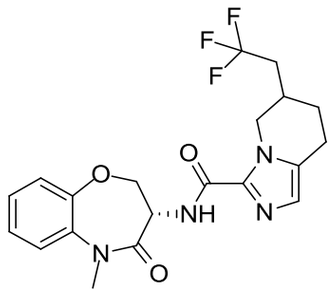
(R)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)- 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida

(8,8 mg, 11 % de rendimiento)

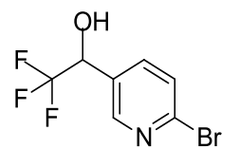
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H, NH), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,35 – 7,19 (m, 6H), 5,78 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,68 – 2,56 (m, 1H).

Ejemplo 469

Método WX 135



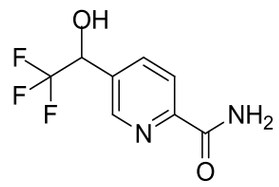
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8- tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-3-carboxamida



Etapa 1: 1-(6-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol

A una solución de 6-bromonicotinaldehído (3,0 g, 16,13 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (467 mg, 3,28 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,27 ml, 0,27 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó a 25 ºC y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

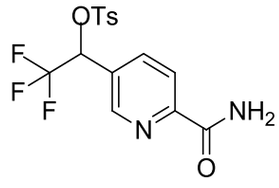
en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar 1-(6-bromo- 3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etanol (3,8 g, 92 %) como un sólido de color marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,74 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,11 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H).



Etapa 2: 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)picolinamida

Una mezcla de 1-(6-bromo-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etanol (3,8 g, 14,84 mmol) y cianuro de cobre (I) (2,66 g, 29,69 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml) se calentó a 130 ºC durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en hidróxido de amonio al 10 % (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para dar 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridina-2-carboxamida (2 g, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM T_R = 0,98 min; *m/z* = 221,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 10 - 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 0,98/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 221,0.



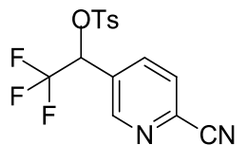
Etapa 3:

4-metilbencenosulfonato de 1-(6-carbamoilpiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetilo

A una solución de 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)piridina-2-carboxamida (2,0 g, 9,08 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (1,84 g, 18,17 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (2,60 g, 13,63 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (222 mg, 1,82 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 40 % en éter de petróleo) para dar 4-metilbencenosulfonato de

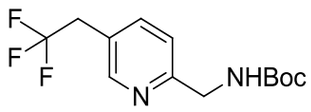
[1-(6-carbamoil-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etilo] (1,8 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM T_R = 0,72 min; *m/z* = 374,9 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,72 min, ESI+ encontrado [M+H] =374,9.



Etapa 4: 4-metilbencenosulfonato de 1-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetilo

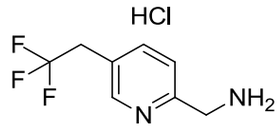
Una solución de 4-metilbencenosulfonato de [1-(6-carbamoil-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etilo] (1,8 g, 4,81 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con trietilamina (1,46 g, 14,43 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,52 g, 7,21 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 33 % en éter de petróleo) para dar 4-metilbencenosulfonato de [1-(6-ciano-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etilo] (1,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,92 – 7,90 (m, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 3H), 7,34 – 7,32 (m, 1H), 5,75 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).



Etapa 5: ((5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

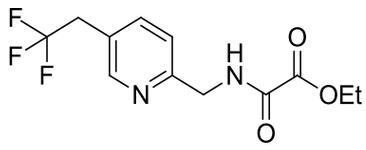
Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de [1-(6-ciano-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etilo] (1,30 g, 3,65 mmol), Pd/C (10 %, 389 mg, 0,37 mmol) y ácido clorhídrico (36 %, 1,11 g, 10,95 mmol) en metanol (100 ml) se hidrogenó (0,34 MPa) durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se ajustó a pH = 10 mediante la adición de hidróxido sódico 2 N (1 ml) y después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,59 g, 7,30 mmol) a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 10 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 40 % en éter de petróleo) para dar N-[[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]metil]carbamato de terc-butilo (1,0 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s 1H), 7,64 (d, *J* = 2,0

Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,47 – 4,45 (m, 2H), 3,40 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).



Etapa 6: clorhidrato de (5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)metanamina

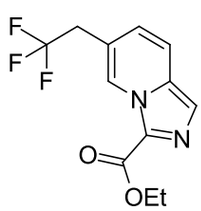
Una solución de N-[[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]metil]carbamato de terc-butilo (1,0 g, 3,44 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se trató con ácido clorhídrico (4 N en acetato de etilo, 4,0 ml, 16,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de [5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]metanamina en bruto (800 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 7:

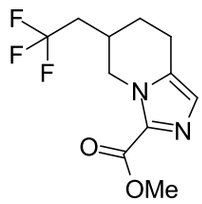
2-oxo-2-(((5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)metil)amino)acetato de etilo

Una mezcla de clorhidrato de [5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]metanamina (300 mg, 1,32 mmol) y trietilamina (536 mg, 5,29 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con etil cloruro de oxalilo (271 mg, 1,99 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 2-oxo-2-[[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]metilamino]acetato de etilo en bruto (400 mg, 100 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM T_R = 0,53 min; *m/z* = 290,8 $(M+H)^+$. CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,53 min, ESI+ encontrado [M+H] =290,8.



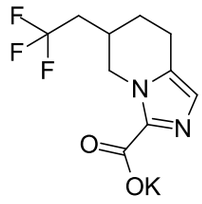
Etapa 8: 6-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-oxo-2-[[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]metilamino]acetato de etilo (350 mg, 1,21 mmol) y oxicloruro de fósforo (16,88 g, 110,09 mmol) se calentó a 110 ºC durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar 6-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo [1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 48 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,63 (m, 2H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 4,52 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,49 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H).



Etapa 9: 6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,55 mmol) y Pd/C (10 %, 30 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenó (0,34 MPa) a 50 ºC durante 10 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar 6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 69 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 (s, 1H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 3,94 – 3,85 (m, 4H), 3,02 – 2,97 (m, 1H), 2,83 – 2,82 (m, 1H), 2,38 – 2,09 (m, 5H).

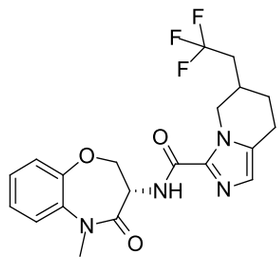


Etapa 10:

6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de potasio

Una mezcla de 6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (30 mg, 0,11 mmol) en agua (1 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se trató con hidróxido potásico (12 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 1 h y

después se concentró a presión reducida para dar 6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de potasio en bruto (30 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 11:

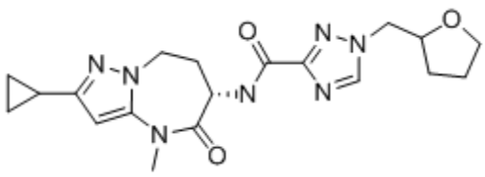
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8- tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-3-carboxamida

Una mezcla de 6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridina-3-carboxilato de potasio (30 mg, 0,10 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (24 mg, 0,13 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (65 mg, 0,13 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 10 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 40 % al 70 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina-3-carboxamida (6,6 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 2H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,95 – 4,90 (m, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 3,85 – 3,83 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,80 – 2,78 (m, 1H), 2,35 – 2,30 (m, 3H), 2,08 – 2,05 (m, 1H), 1,62 – 1,60 (m, 1H). CL-EM T_R = 2,52 min, m/z = 423,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 0 - 60 %en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 2,52 min, ESI+ encontrado [M+H] = 423,1.

Ejemplo 470

Método WX 001

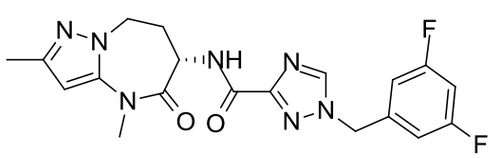


N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il -1- (tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de carbonato potásico (328 mg, 2,38 mmol), N-[(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1H -1,2,4-triazol-3-carboxamida (150 mg, 0,48 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (160 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 13-43 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-
5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1,2, 4-triazol-3-carboxamida (29,1 mg, 15 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 5H), 3,84 – 3,74 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,87 – 2,85 (m, 1H),2,27 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,23 (m, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 3H), 1,83 – 1,81 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,73 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,700 min, *m/z* = 400,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,700 min, ESI+ encontrado [M+H] = 400,1.

Ejemplo 471



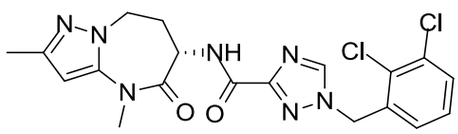
1-[(3,5-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (metanol 50-80 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3,5-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]

diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (28 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,2 – 4,27 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,28 – 2,21 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,756 min, m/z = 416,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,756 min, ESI+ encontrado [M+H] =416,1.

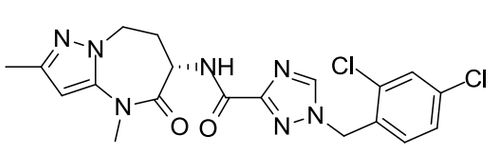
Ejemplo 472



Una mezcla de N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il] -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,21 mmol), 1-(bromometil)-2,3-dicloro-benceno (59 mg, 0,25 mmol) y carbonato potásico (86 mg, 0,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (metanol 55-85 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (19,4 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,22 – 7,20 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,29 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,791 min, m/z = 448,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,791 min, ESI+ encontrado [M+H] = 448,1.

Ejemplo 473

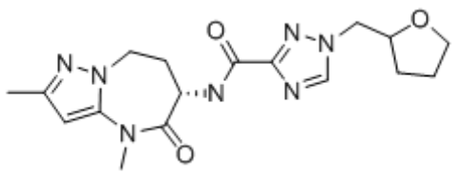


1-[(2,4-diclorofenil)metil]-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (metanol 60-90 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2,4-diclorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (16,7 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 4,17 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 0,92 – 0,91 (m, 2H), 0,77 – 0,71 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,831 min, m/z = 474,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,831 min, ESI+ encontrado [M+H] = 474,1.

Ejemplo 474

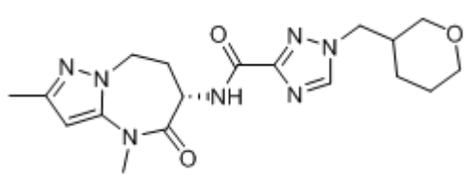


N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 12-42 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (68,1 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 1H), 4,41 – 4,18 (m, 5H), 3,83 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 4H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,114 min, m/z = 374,2 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,114 min, ESI+ encontrado [M+H] = 374,2.

Ejemplo 475



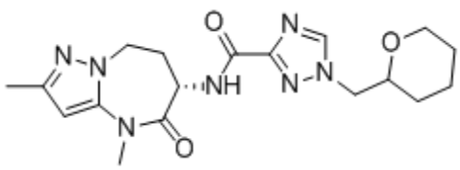
N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 22-32 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua), y el material parcialmente epimerizado se purificó adicionalmente por SFC quiral para dar N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, (Tiempo de retención = 1,699 min) y Pico 2 (Tiempo de retención = 1,883 min)) (21,2 mg, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,53 – 4,51 (m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 4H), 3,76 – 3,74 (m, 2H), 3,48 – 3,46 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,31 – 3,25 (m, 1H), 2,85 – 2,83 (m, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 5H), 1,73 – 1,70 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,34 – 1,31 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,176 min, m/z = 388,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,176 min, ESI+ encontrado [M+H] = 388,1.

Condición de SFC: columna: Chiralcel OD-3 50 × 4,6 mm de D. I., 3 um fase móvil: A: CO2; B: etanol (DEA al 0,05 %) gradiente: mantenido al 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de Bin 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de columna: 40 ºC.

Ejemplo 476



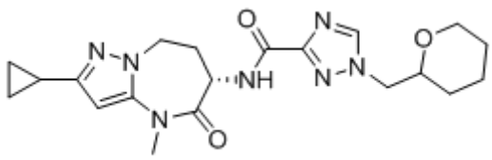
N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (10 mg, 5 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,37 – 4,17 (m, 4H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 4H), 2,93

– 2,78 (m, 1H), 2,26 (s, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,67 – 1,65 (m, 1H), 1,61 – 1,46 (m, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 1H) CL-EM T_R = 1,298 min, m/z = 388,2 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,298 min, ESI+ encontrado [M+H] = 388,2.

Ejemplo 477

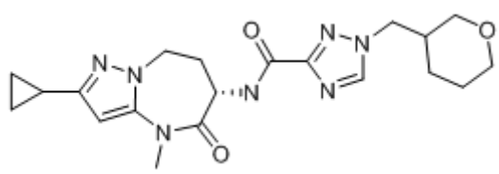


N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (38 mg, 19 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 1H), 4,37 – 4,13 (m, 4H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 2H), 1,71 – 1,68 (m, 1H), 1,63 – 1,48 (m, 3H), 1,39 - 1,21 (m, 1H), 0,97 – 0,94 (m, 2H), 0,84 – 0,68 (m, 2H). CL-EM T_R = 1,458 min, m/z = 414,2 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,458 min, ESI+ encontrado [M+H] = 414,2.

Ejemplo 478



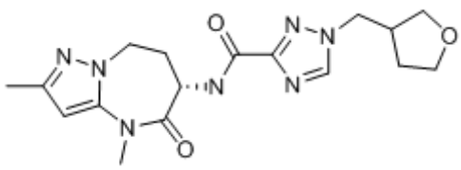
N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 20-50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua)

para dar N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (27,4 mg, 14 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,54 – 4,53 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 4H), 3,76 – 3,73 (m, 2H), 3,50 – 3,46 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 – 3,27 (m, 1H), 2,90 – 2,85 (m, 1H), 2,26 – 2,21 (m, 2H), 1,91 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,65 (m, 1H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 0,94 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,70 (m, 2H). CL-EM T_R = 1,781 min, m/z = 414,2 $[M+H]^+$.

CL-EM (hidróxido de amonio del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,781 min, ESI+ encontrado [M+H] = 414,2

Ejemplo 479

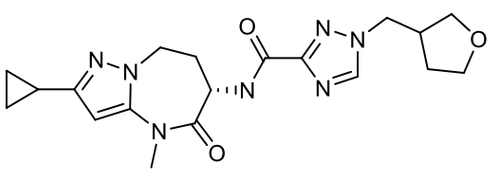


N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 42-62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (19,1 mg, 10 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,54 (m, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 4H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,82 – 3,71 (m, 2H), 3,62 – 3,60 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,92 – 2,80 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 4H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,383 min, m/z = 374,2 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,383 min, ESI+ encontrado [M+H] = 374,2

Ejemplo 480



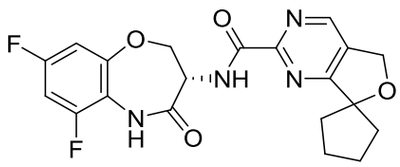
N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 001**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 42-62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (20,1 mg, 11 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,56 – 4,54 (m, 1H), 4,35 – 4,15 (m, 4H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,82 – 3,71 (m, 2H), 3,62 – 3,60 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,92 – 2,80 (m, 2H), 2,30 – 2,26 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,78 – 0,71 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,813 min, m/z = 400,3 $[M+H]^+$.

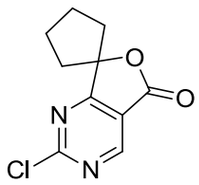
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 0,813 min, ESI+ encontrado [M+H] = 400,3

Ejemplo 481

Método WX 164



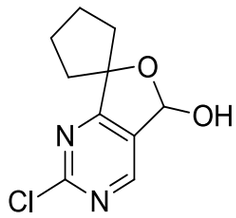
N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d] pirimidina-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida



Etapa 1: 2'-cloro-5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ona

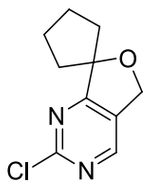
A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (26,73 g, 189,2 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 100,0 ml, 250,0 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (10,0 g, 63,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante otras 2 h y se añadió ciclopentanona (10,61 g, 126,2 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla se

extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 2'-cloro-5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d] pirimidin]-5'-ona (2,5 g, 18 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



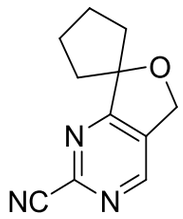
Etapa 2: 2-cloroespiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano]-5-ol

A una solución de 2'-cloroespiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-5'-ona (1,0 g, 4,45 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (13,4 ml, 13,35 mmol, 1,0 M en tolueno) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 2 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 2-cloroespiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano]-5-ol en bruto (800 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



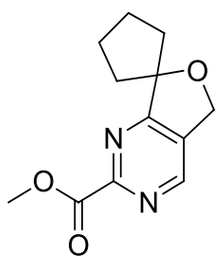
Etapa 3: 2-cloroespiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano]

A una solución de 2-cloroespiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano]-5-ol (800 mg, 3,53 mmol) y ácido trifluoroacético (4,02 g, 35,30 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilsilano (4,10 g, 35,30 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 2-cloroespiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano] (300 mg, 40 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carbonitrilo

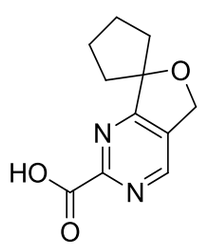
A una solución de 2-cloroespiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano] (300 mg, 1,42 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y agua (5 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (174 mg, 1,55 mmol) y cianuro sódico (120 mg, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carbonitrilo (250 mg, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxilato de metilo

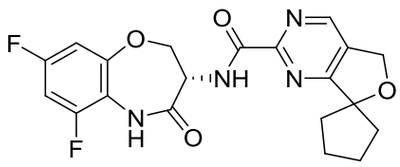
A una solución de 5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carbonitrilo (250 mg, 1,24 mmol) en metanol (3 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 1,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida para dar 5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxilato de metilo en bruto (200 mg, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6:

ácido 5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxílico

Una mezcla de 5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxilato de metilo (200 mg, 0,85 mmol) e hidróxido de litio hidrato (358 mg, 8,54 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido 5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxílico en bruto (120 mg, 64 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



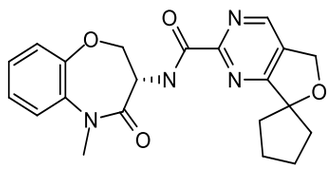
Etapa 7:

N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d] pirimidina-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-6,8-difluoro-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-4-ona (30 mg, 0,14 mmol), ácido 5'H-espiro[ciclopentano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxílico (36 mg, 0,16 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (25 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (40 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 40 % al 70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida (19,5 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 5,12 – 5,09 (m, 3H), 4,78 – 4,73 (m, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 4H), 1,98 – 1,87 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,718 min, m/z = 416,9 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,718 min, ESI+ encontrado [M+H] = 416,9.

Ejemplo 482



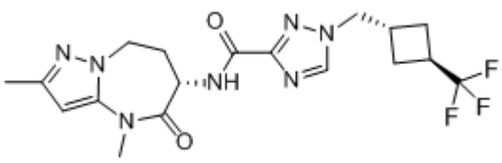
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 164**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 35 % al 65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida (25 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,07 – 5,02 (m, 1H), 4,69 – 4,68 (m, 1H), 4,46 – 4,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,08 – 2,04 (m, 4H), 1,95 – 1,93 (m, 4H). CL-EM T_R = 2,21 min, m/z = 395,2 $[M+H]^+$.

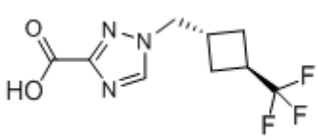
CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 2,21 min, ESI+ encontrado [M+H] = 395,2.

Ejemplo 483

Método WX 011



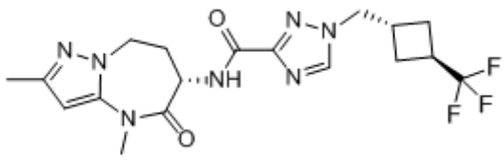
N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S)-3- trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: Ácido 1-(((1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-(((1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

(140 mg, 0,53 mmol) e hidróxido de litio hidrato (112 mg, 2,66 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (5 ml, 2:2:1) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4-5 con la adición de HCl 1 M. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 1-(((1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (100 mg, 76 %) en forma de sólidos de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



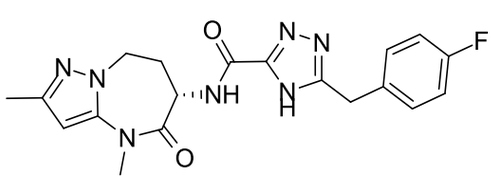
Etapa 2:

N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-(((1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (31 mg, 0,12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36 mg, 0,19 mmol) y (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (24 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (20,5 mg, 40 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,40 – 4,22 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,96 – 2,83 (m, 3H), 2,30 – 2,27 (m, 6H), 2,18 – 2,12 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,940 min, *m/z* = 426,3 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,940 min, ESI+ encontrado [M+H] = 426,3.

Ejemplo 484



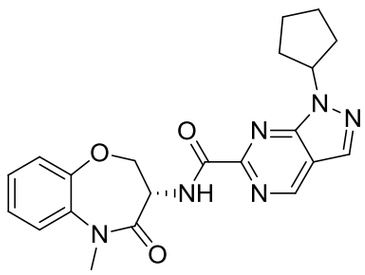
5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 011**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 12-42 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3] diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (10,54 mg, 9 %) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (dd, *J* = 5,2, 8,0 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,48 – 4,53 (m, 1H), 4,19 – 4,34 (m, 2H), 4,05 – 4,17 (m, 2H), 3,16 – 3,28 (m, 3H), 2,77 – 2,85 (m, 1H), 2,14 – 2,28 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,733 min, *m/z* = 398,1 $(M+H)^+$.

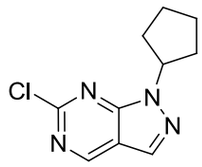
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,733 min, ESI+ encontrado [M+H] = 398,1.

Ejemplo 485

Método WX **147**



1-ciclopentil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d] pirimidina-6-carboxamida

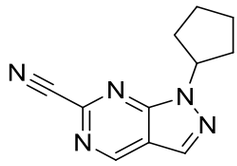


Etapa 1: 6-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (500 mg, 3,23 mmol), carbonato potásico (894 mg, 6,47 mmol) y bromuro de ciclopentilo (506 mg, 3,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 80 ºC durante 5 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 15 % en éter de petróleo) para

dar 6-cloro-1-ciclopentil- 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (350 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM T_R = 1,064 min; *m/z* = 223,1 $(M+H)^+$.

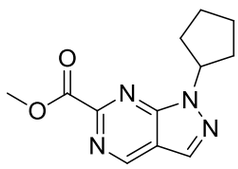
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,064 min, ESI+ encontrado [M+H] = 223,1.



Etapa 2: 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo

A una solución de 6-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300 mg, 1,35 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadieron 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (15 mg, 0,13 mmol) y cianuro sódico (132 mg, 2,69 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para dar 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM T_R = 1,064 min; *m/z* = 214,1 $(M+H)^+$.

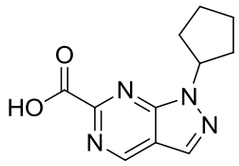
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,064 min, ESI+ encontrado [M+H] = 214,1.



Etapa 3: 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo

Una solución de 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80 mg, 0,38 mmol) en metanol (5 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y 50 ºC durante 3 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida para dar 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo en bruto (90 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa. CL-EM T_R = 0,928 min; *m/z* = 247,1 $(M+H)^+$.

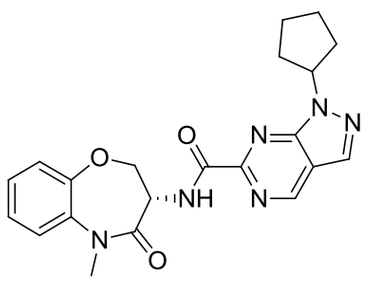
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,928 min, ESI+ encontrado [M+H] = 247,1.



Etapa 4: ácido 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico

Una mezcla de 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (30 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de litio hidrato (26 mg, 0,61 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la fase acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina -6-carboxílico en bruto (25 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM T_R = 0,978 min; *m/z* = 233,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,978 min, ESI+ encontrado [M+H] = 233,1.



Etapa 5:

1-ciclopentil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d] pirimidina-6-carboxamida

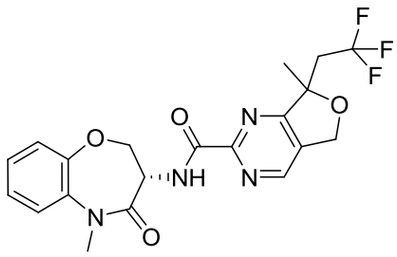
Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (23 mg, 0,12 mmol), ácido 1-ciclopentilpirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico (25 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (25 mg, 0,13 mmol), 1H-benzo [d][1,2,3]triazol-1-ol (17 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 35 % al 65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-ciclopentil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida (26,8 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 9,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 5,47 – 5,41 (m, 1H), 4,93 – 4,88 (m, 1H), 4,61 – 4,52 (m,

2H), 3,35 (s, 3H), 2,17 – 2,14 (m, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 4H), 1,74 – 1,71 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,836 min; *m/z* = 407,1 $(M+H)^+$.

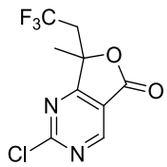
CL-EM (acetonitrilo al 5 - 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,836 min, ESI+ encontrado [M+H] = 407,1.

Ejemplo 486

Método WX 153

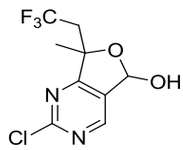


7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoro etil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida



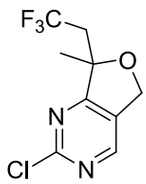
Etapa 1: 2-cloro-7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (13,5 g, 95,6 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 50,0 ml, 125,0 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (5,0 g, 31,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante otras 2 h y se añadió4,4,4-trifluorobutan-2-ona (4,0 g, 31,74 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)furo [3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona (1,0 g, 12 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



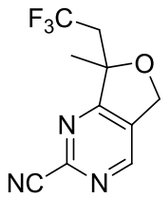
Etapa 2: 2-cloro-7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol

A una solución de 6-cloro-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (1,0 g, 3,75 mmol) en tolueno seco (15 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (7,5 ml, 7,50 mmol, 1,0 M en tolueno) a -70 ºC. La solución resultante se agitó a -70 ºC durante 2 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,7-dihidrofuro [3,4-d]pirimidin-5-ol (450 mg, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



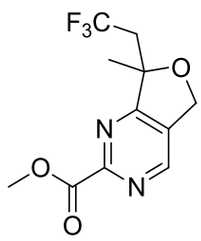
Etapa 3: 2-cloro-7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina

A una solución de 2-cloro-7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol (450 mg, 1,68 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,91 g, 16,75 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min, y se añadió trietilsilano (974 mg, 8,38 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas a 25 ºC y se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 15 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,7-dihidrofuro [3,4-d]pirimidina (350 mg, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo

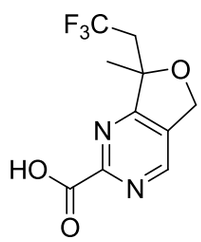
A una solución de 2-cloro-7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina (350 mg, 1,39 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) y agua (3 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (155 mg, 1,39 mmol) y cianuro sódico (160 mg, 3,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo (130 mg, 39 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo

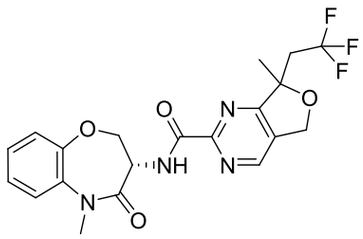
A una solución de 7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo (130 mg, 0,53 mmol) en metanol (5 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida para dar 7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo en bruto (120 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6: ácido
7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxílico

Una mezcla de 7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0,43 mmol) e hidróxido de litio hidrato (182 mg, 4,34 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y la fase acuosa se ajustó a pH = 5 mediante la

adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido 7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2- carboxílico en bruto (90 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.

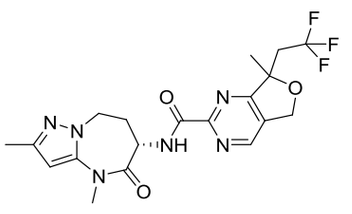


Etapa 7: 7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (20 mg, 0,10 mmol), ácido 7-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxílico (27 mg, 0,10 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (14 mg, 0,10 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (20 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 28 % al 58 %/ácido clorhídrico al 0,05 % en agua) para dar 7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] -7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida (19,4 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 4H), 5,25 – 5,21 (m, 2H), 5,08 – 5,02 (m, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 1,57 (s, 3H). CL-EM T_R = 0,806 min, m/z = 437,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,806 min, ESI+ encontrado [M+H] =437,1.

Ejemplo 487



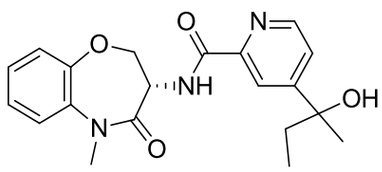
7-metil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-7- (2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 153**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 25 % al 55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 7-metil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina-2-carboxamida (22,2 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,01 – 2,83 (m, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 6H), 2,01 – 1,98 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,682 min, m/z = 439,2 $[M + H]^+$.

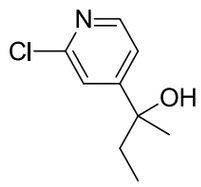
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,682 min, ESI+ encontrado [M+H] = 439,2.

Ejemplo 488

Método WX **176**



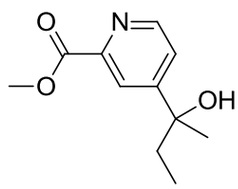
4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]piridina-2-carboxamida



Etapa 1: 2-(2-cloropiridin-4-il)butan-2-ol

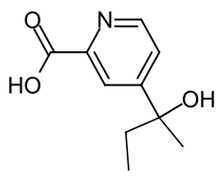
A una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (5,0 g, 26,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 13,5 ml, 33,8 mmol) gota a gota a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h y se añadió metil etil cetona (2,81 g, 39,0 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar a 25 ºC durante 15 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 2-(2-cloropiridin-4-il)butan-2-ol (500 mg, 10 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM T_R = 0,584 min; *m/z* = 185,8 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,584 min, ESI+ encontrado [M+H] = 185,8.



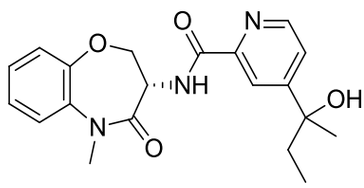
Etapa 2: 4-(2-hidroxibutan-2-il)picolinato de metilo

Una mezcla de 2-(2-cloropiridin-4-il)butan-2-ol (200 mg, 1,1 mmol), trietilamina (327 mg, 3,2 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio) (79 mg, 0,1 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a 70 ºC durante 15 h en atmósfera de CO (0,24 MPa) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 4-(2-hidroxibutan-2-il)picolinato de metilo (100 mg, 44 %) como un aceite de color amarillo claro.



Etapa 3: ácido 4-(2-hidroxibutan-2-il)picolínico

Una mezcla de 4-(2-hidroxibutan-2-il)picolinato (100 mg, 0,48 mmol) e hidróxido potásico (54 mg, 0,96 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La solución se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(2-hidroxibutan-2-il)picolínico en bruto (80 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]piridina-2-carboxamida

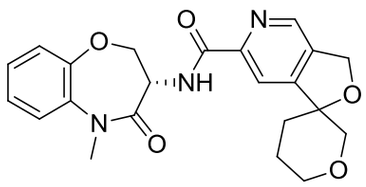
Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (51 mg, 0,26 mmol), ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)piridina-2-carboxílico (77 mg, 0,39 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (53 mg, 0,39 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino) metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (76 mg, 0,39 mmol) en

N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 28 % al 58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]piridina-2-carboxamida (7,0 mg, 7,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 5,06 – 4,99 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 0,76 (t, *J* = 4,0 Hz, 3H). CL-EM T_R = 1,00 min; *m/z* = 370,2 $(M+H)^+$.

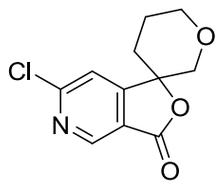
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,00 min, ESI+ encontrado [M+H] =370,2

Ejemplo 489

Método WX 158



N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[3H-furo[3,4-c]piridina- 1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxamida

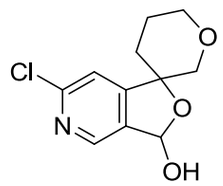


Etapa 1: 6-cloroespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-3-ona

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,69 g, 19,0 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 10,2 ml, 25,4 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 6-cloronicotínico (1,0 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante otras 2 h y se añadió dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (1,27 g, 12,7 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para

dar 6-cloroespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-3-ona (1,2 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM T_R = 0,595 min; *m/z* = 240,0 $(M+H)^+$.

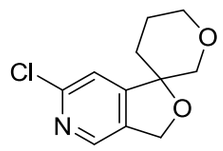
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,595 min, ESI+ encontrado [M+H] = 240,0



Etapa 2: 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-3-ol

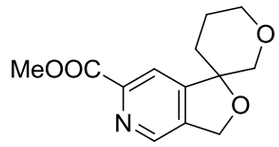
A una mezcla de 6-cloroespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-3-ona (1,2 g, 5,0 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (12,0 ml, 12,0 mmol, 1,0 M en tolueno) a -78 ºC. La reacción se agitó a -78 ºC durante 2 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-3-ol en bruto (1,0 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM T_R = 0,552 min; *m/z* = 242,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,552 min, ESI+ encontrado [M+H] = 242,0



Etapa 3: 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropirano]

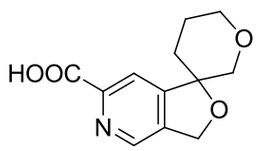
A una mezcla de 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-3-ol (1,0 g, 4,1 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,36 g, 20,7 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilsilano (1,44 g, 12,4 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 2 h y después se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido sódico 1 N. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, actato de etilo del 0 % al 10 % en éter de petróleo) para dar 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c] piridina-1,3'-tetrahidropirano] (800 mg, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo.



Etapa 4: espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxilato de metilo

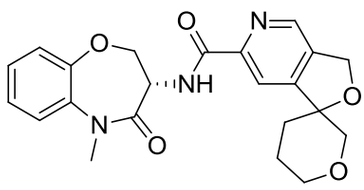
Una mezcla de 6-cloroespiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropirano] (800 mg, 3,55 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (259 mg, 0,35 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a 80 ºC durante 16 h en atmósfera de CO (0,17 MPa) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxilato de metilo (810 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM T_R = 0,570 min; *m/z* = 250,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,570 min, ESI+ encontrado [M+H] = 250,1



Etapa 5: ácido espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxílico

Una mezcla de espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,80 mmol) e hidróxido de litio (58 mg, 2,41 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 3 h. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante la adición de HCl 1 N. La solución resultante se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar ácido espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran] -6-carboxílico (150 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



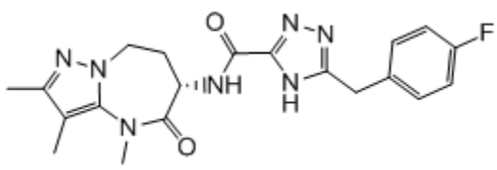
Etapa 6:

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[3H-furo[3,4-c] piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (20 mg, 0,10 mmol), ácido espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxílico (37 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (21 mg, 0,16 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (21 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 45 % al 75 %/ácido fórmico al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxamida (3,1 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,33 – 7,32 (m, 2H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 5,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,73 – 3,72 (m, 1H), 3,65 – 3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,03 – 2,00 (m, 3H), 1,97 – 1,74 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,722 min; *m/z* = 410,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,722 min, ESI+ encontrado [M+H] = 410,1.

Ejemplo 490



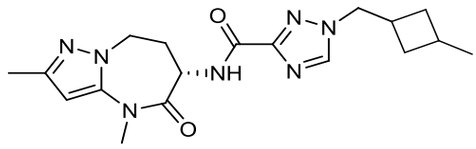
5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 011**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (ACN 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3] diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (12,03 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 – 7,10 (m, 3H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 4,23 – 4,19 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,20 – 2,18 (s, 4H), 2,01 (s, 3H). CL-EM T_R = 0,749 min, *m/z* = 430,1 $(M+H)^+$.

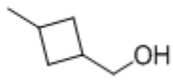
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,749 min, ESI+ encontrado [M+H] =430,1

Ejemplo 491

Método WX 009

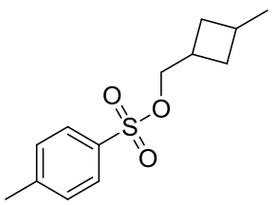


1-[(3-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



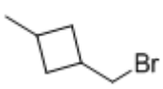
Etapa 1: (3-metilciclobutil)metanol

A una solución de ácido 3-metilciclobutanocarboxílico (500 mg, 4,38 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió $LiAlH_4$ (333 mg, 8,76 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h, y después se inactivó mediante la adición de agua (0,2 ml), NaOH acuoso al 15 % (0,2 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar (3-metilciclobutil)metanol (400 mg, 91 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



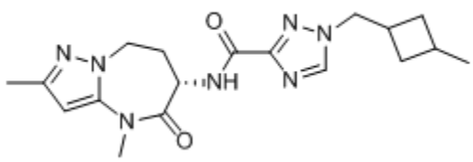
Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de (3-metilciclobutil)metilo

A una solución de (3-metilciclobutil)metanol (300 mg, 3,0 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (642 mg, 5,3 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (601 mg, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de salmuera (6 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo, Rf = 0,5) para dar 4-metilbencenosulfonato de (3-metilciclobutil)metilo (450 mg, 59 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 1-(bromometil)-3-metilciclobutano

A una solución de bromuro de litio (1229 mg, 14,2 mmol) en acetona (8,0 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de (3-metilciclobutil)metilo (450 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el 1-(bromometil)-3-metilciclobutano en bruto (288 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



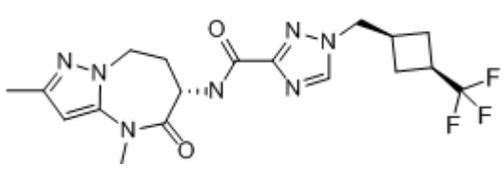
Etapa 4: 1-[(3-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il] -1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (45 mg, 0,16 mmol), carbonato potásico (65 mg, 0,47 mmol) y 1-(bromometil)-3-metilciclobutano (51 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 % en agua e hidróxido de amonio al 0,05 %) para dar 1-[(3-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (11,1 mg, 19 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,56 – 4,52 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 5H), 3,33 (s, 3H), 2,89 – 2,64 (m, 2H), 2,27 – 2,20 (m, 7H), 1,41 – 1,39 (m, 1H), 1,13 – 1,02 (m, 3H). CL-EM T_R = 0,942 min, *m/z* = 372,3 $(M+H)^+$.

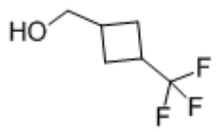
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,942 min, ESI+ encontrado [M+H] = 372,3.

Ejemplo 492

Método WX 010

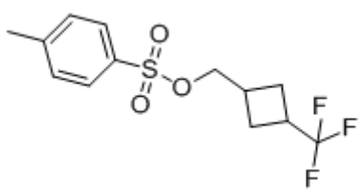


N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R)-3- trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



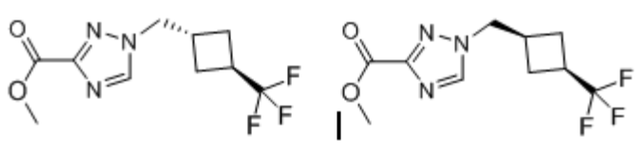
Etapa 1: (3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol

A una solución de ácido 3-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (520 mg, 3,09 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió $LiAlH_4$ (235 mg, 6,19 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de agua (0,2 ml), NaOH acuoso al 15 % (0,2 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar (3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol en bruto (476 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de (3-(trifluorometil)ciclobutil)metilo

A una solución de (3-(trifluorometil)ciclobutil)metanol (476 mg, 3,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (755 mg, 6,2 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (707 mg, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, acetato de etilo al 0 - 30 % en éter de petróleo) para dar 4-metilbencenosulfonato de (3-(trifluorometil)ciclobutil)metilo (700 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 1-(((1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo y

1-(((1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (289 mg, 2,3 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3-(trifluorometil)ciclobutil)metilo (700 mg, 2,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (333 mg, 2,7 mmol), carbonato de cesio (2219 mg, 6,8 mmol) y yoduro de sodio (408 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a 95 ºC durante 12 h y se diluyó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, acetato de etilo al 0 - 90 % en éter de petróleo) para dar 1-((3-(trifluorometil)ciclobutil)metil) -1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (320 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro. Este material se separó adicionalmente por SFC para dar:

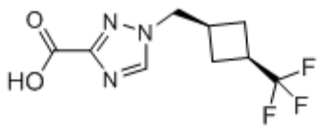
1-(((1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (Pico 1, Tiempo de retención = 4,723 min) (140 mg, 43,4 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,01 – 2,83 (m, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 6H), 2,01 – 1,98 (m, 2H)

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,730 min, ESI+ encontrado [M+H] = 263,9.

1-(((1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (Pico 2, Tiempo de retención = 5,664 min) (140 mg, 43,4 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,33 – 2,30 (m, 2H), 2,01 – 1,84 (m, 2H).

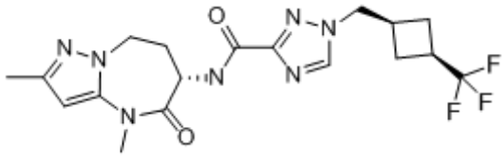
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,730 min, ESI+ encontrado [M+H] = 263,9.

Condición de SFC: Columna: Chiralcel IC-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: iso-propanol al 40 % (DEA al 0,05 %) en CO_2 Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC.
Condición de SFC: columna: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um fase móvil: A: CO_2; B: etanol (DEA al 0,05 %) gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de columna: 40 ºC.



Etapa 4: Ácido 1-(((1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-(((1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (140 mg, 0,53 mmol) e hidróxido de litio hidrato (112 mg, 2,66 mmol) en tetrahidrofurano/Metanol/Agua (5 ml, 2:2:1) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4-5 con la adición de HCl 1 M. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 1-(((1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (100 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.

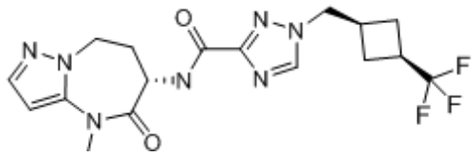


Etapa 5: N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-(((1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (31 mg, 0,12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36 mg, 0,19 mmol) y (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin -5-ona (24 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (35,7 mg, 68 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,01 – 2,83 (m, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 6H), 2,01 – 1,98 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,927 min, *m/z* = 426,3 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,927 min, ESI+ encontrado [M+H] = 426,3.

Ejemplo 493

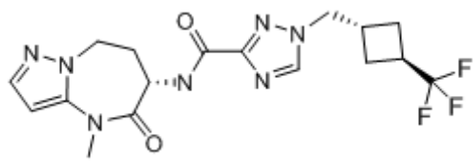


N-(S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 010**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (37,9 mg, 68 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,41 (m, 2H), 4,31 – 4,29 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,01 – 2,85 (m, 3H), 2,30 – 2,25 (m, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,891 min, *m/z* = 412,3 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,891 min, ESI+ encontrado [M+H] = 412,3.

Ejemplo 494



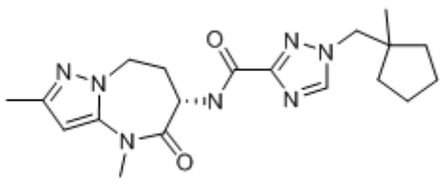
N-(S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 011**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 46-76 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (25,4 mg, 45 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,29 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,07 – 2,88 (m, 3H), 2,33 – 2,26 (m, 3H), 2,18 – 2,14 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,903 min, *m/z* = 412,3 $(M+H)^+$.

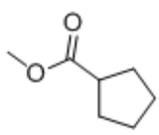
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,903 min, ESI+ encontrado [M+H] = 412,3.

Ejemplo 495

Método WX 014

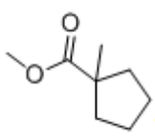


1-[(1-metilciclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: ciclopentanocarboxilato de metilo

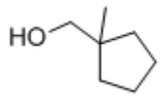
A una solución de ácido ciclopentanocarboxílico (5,0 g, 43,8 mmol) en diclorometano (30 ml) y metanol (10 ml) se añadió (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexano, 109 ml, 219,0 mmol) a 25 ºC. Después de la adición, la solución se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida para dar ciclopentanocarboxilato de metilo (5 g, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,67 (s, 3H), 2,77 – 2,71 (m, 1H), 1,90 – 1,87 (m, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 4H), 1,59 – 1,57 (m, 2H).



Etapa 2: 1-metilciclopentanocarboxilato de metilo

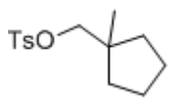
A una solución de diisopropilamina (7,9 g, 78,0 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano, 31,2 ml, 78,0 mmol,) a -70 ºC. La mezcla se agitó a -70 ºC durante 0,5 h, después se añadió ciclopentanocarboxilato de metilo (5,0 g, 39,0 mmol). Después de la adición, la agitación a -70 ºC se continuó durante otra 0,5 h, se añadió yoduro de metilo (7,3 ml, 117,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 12 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1-metilciclopentanocarboxilato de

metilo en bruto (5,5 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,67 (s, 3H), 2,11 – 2,05 (m, 2H), 1,69 – 1,66 (m, 4H), 1,48 – 1,45 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).



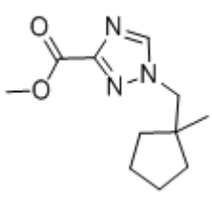
Etapa 3: (1-metilciclopentil)metanol

A una solución de 1-metilciclopentanocarboxilato de metilo (1,0 g, 7,03 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió $LiAlH_4$ (533 mg, 14,1 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de agua (0,5 ml), NaOH acuoso al 15 % (0,5 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo) para dar (1-metilciclopentil)metanol (400 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,39 (s, 2H), 1,67 – 1,62 (m, 4H), 1,50 – 1,47 (m, 2H), 1,32 – 1,30 (m, 2H), 1,02 (s, 3H).



Etapa 4: 4-metilbencenosulfonato de (1-metilciclopentil)metilo

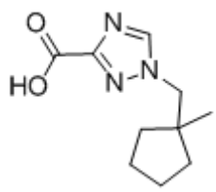
A una solución de (1-metilciclopentil) metanol (100 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (214 mg, 1,75 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (200 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de salmuera (6 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo, R_f = 0,4) para dar 4-metilbenceno sulfonato de (1-metilciclopentil)metilo (200 mg, 85 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,63 – 1,55 (m, 4H), 1,45 –1,44 (m, 2H), 1,33 – 1,31 (m, 2H), 0,98 (s, 3H).



Etapa 5: 1-((1-metilciclopentil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,39 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (1-metilciclopentil)metilo (106 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió carbonato de cesio (384 mg, 1,18 mmol), yoduro de sodio (71 mg, 0,47 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (58 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R_f = 0,5) para dar 1-[(1-metilciclopentil)metil] -1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (50 mg, 57 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM T_R = 0,973 min, m/z = 223,9 $[M+H]^+$.

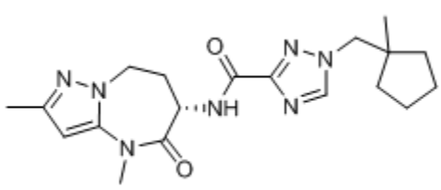
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,973 min, ESI+ encontrado [M+H] = 223,9.



Etapa 6: ácido 1-((1-metilciclopentil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(1-metilciclopentil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,22 mmol) e hidróxido de litio hidrato (47 mg, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (5 ml, 2:2:1) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-[(1-metilciclopentil)metil] -1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (45 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM T_R = 1,055 min, m/z = 209,9 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,055 min, ESI+ encontrado [M+H] = 209,9.



Etapa 7:

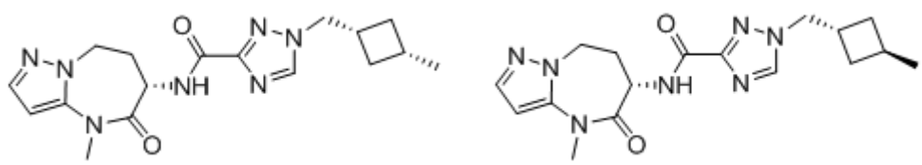
1-[(1-metilciclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución agitada de ácido 1-[(1-metilciclopentil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (32 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (31 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (44 mg, 0,23 mmol) y (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (30 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(1-metilciclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (26,4 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,90 – 2,83 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 4H), 1,71 – 1,65 (m, 6H), 1,39 – 1,36 (m, 2H), 0,97 (s, 3H). CL-EM T_R =0,677 min, m/z = 386,2 $[M+H]^+$.

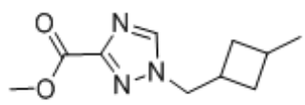
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,677 min, ESI+ encontrado [M+H] = 386,2.

Ejemplos 496 y 497

Método WX 015



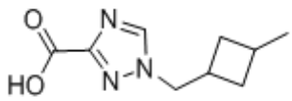
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3R)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-[(3-metilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,94 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3-metilciclobutil)metilo (240 mg, 0,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (138 mg, 1,13 mmol), carbonato de cesio (923 mg, 2,83 mmol) y yoduro de sodio (170 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó a 95 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R_f = 0,2) para dar 1-[(3-metilciclobutil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxilato de metilo (70 mg, 35 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM T_R = 0,730 min, m/z = 209,9 $[M+H]^+$.

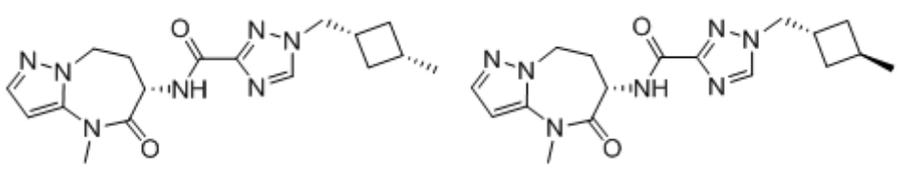
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,730 min, ESI+ encontrado [M+H] = 209,9.



Etapa 2: ácido 1-((1-metilciclopentil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(3-metilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (70 mg, 0,33 mmol) e hidróxido de litio hidrato (84 mg, 2,01 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (5 ml, 2:2:1) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 1-[(3-metilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (60 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM T_R = 0,377 min, m/z = 195,9 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,377 min, ESI+ encontrado [M+H] = 195,9.



Etapa 3:

N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3R)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-

tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución agitada de ácido 1-[(3-metilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (54 mg, 0,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (56 mg, 0,42 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (80 mg, 0,42 mmol) y (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 25-55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-metilciclobutil)metil]-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (75 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3R)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 4,957 min) (43,8 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 2H), 4,43 – 4,41 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,68 – 2,64 (m, 1H), 2,31 – 2,17 (m, 4H), 1,44 – 1,36 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CL-EM T_R =0,649 min, m/z = 358,2 $[M+H]^+$.

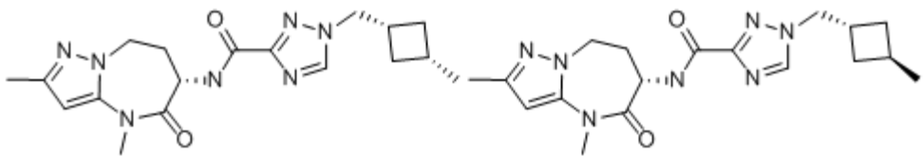
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,649 min, ESI+ encontrado [M+H] = 358,2.

N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, Tiempo de retención = 5,433 min) (22,7 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 2H), 4,34 – 4,29 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,87 – 2,82 (m, 2H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,76 – 1,71 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CL-EM T_R =0,649 min, m/z = 358,2 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,649 min, ESI+ encontrado [M+H] = 358,2.

Condición de SFC: columna chiralpak AD(250mm * 30 mm,5 um), 3 um fase móvil: A: CO2; B: MeOH (DEA al 0,05 %) gradiente: de 5% a 40% de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de columna: 40 ºC.

Ejemplos 498 y 499



N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil) metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

El acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 015**. El material racémico obtenido (110 mg) se purificó por SFC quiral para dar: N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3R)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, Tiempo de retención = 3,887 min) (49,1 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 4,35 – 4,29 (m, 1H), 4,23 – 4,21 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 1H), 2,68 – 2,64 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 7H), 1,43 – 1,36 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CL-EM T_R = 1,531 min, m/z = 372,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,531 min, ESI+ encontrado [M+H] = 372,1.

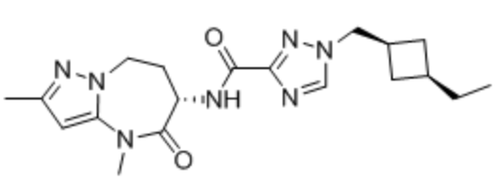
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2 Tiempo de retención = 4,496 min) (22,8 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,34 – 4,29 (m, 3H), 4,24 – 4,22 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 2H), 2,45 – 2,43 (m, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 4H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CL-EM T_R = 1,531 min, m/z = 372,0 $[M+H]^+$.

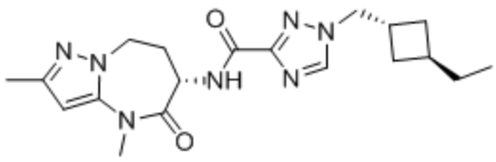
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,531 min, ESI+ encontrado [M+H] = 372,0.

Condición de SFC: columna: chiralpak AD-3 (100 × 4,6 mm), 3 um fase móvil: A: CO2; B: MeOH (DEA al 0,05 %) gradiente: de 5% a 40% de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de columna: 40 ºC.

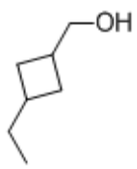
Ejemplos 500 y 501

Método WX **017**



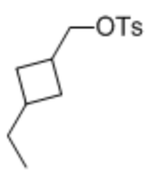


N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (3-etilciclobutil)metanol

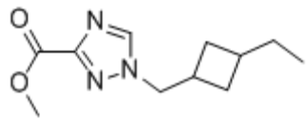
A una solución de ácido 3-etilciclobutanocarboxílico (600 mg, 4,68 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió $LiAlH_4$ (355 mg, 9,36 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de agua (0,1 ml), NaOH acuoso al 15 % (0,1 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (3-etilciclobutil)metanol en bruto (535 mg, 110 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de (3,3-dimetilciclobutil)metilo

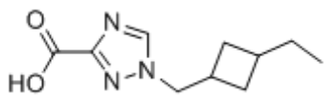
A una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (1071 mg, 5,62 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió (3-etilciclobutil)metanol (535 mg, 4,69 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1144 mg, 9,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 h. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de

petróleo) para dar 4-metilbencenosulfonato de (3-etilciclobutil)metilo (810 mg, 64 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



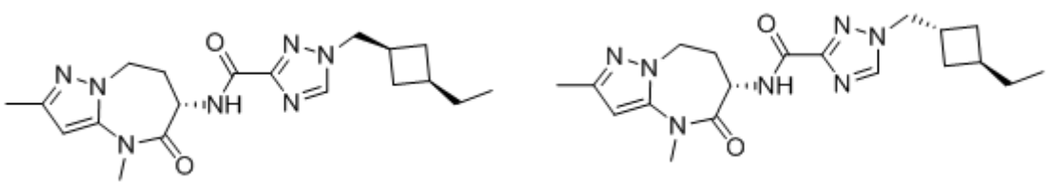
Etapa 3: 1-[(3-etilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (383 mg, 3,02 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3-etilciclobutil)metilo (810 mg, 3,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (442 mg, 3,62 mmol), carbonato de cesio (2,95 g, 9,05 mmol) y yoduro de sodio (543 mg, 3,62 mmol). La mezcla se agitó a 95 ºC durante 12 h y se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, acetato de etilo al 0 - 90 % en éter de petróleo) para dar 1-[(3-etilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (220 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: ácido 1-[(3-etilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(3-etilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mmol) e hidróxido de litio hidrato (94 mg, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano /metanol/agua (5 ml, 2:2:1) se agitó a 25 ºC durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar ácido 1-[(3-etilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (74 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5

N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(

((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución agitada de (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (60 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió ácido 1-[(3-etilciclobutil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (71 mg, 0,34 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (62 mg, 0,46 mmol) clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (89 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 33-53 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar el compuesto racémico que se separó por SFC para dar: N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,975 min) (27 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,56 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,72 – 2,68 (m, 1H), 2,26 – 2,18 (m, 4H), 2,17 – 2,09 (m, 4H), 1,39 – 1,37 (m, 2H), 0,82 – 0,78 (m, 3H). CL-EM T_R = 0,804 min, m/z = 386,1 $[M+H]^+$.

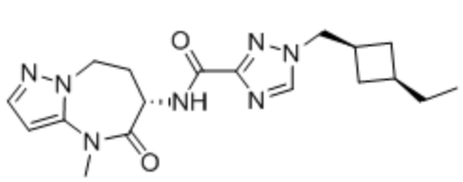
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,804 min, ESI+ encontrado [M+H] = 386,1.

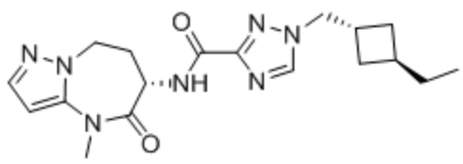
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,253 min) (6 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 4,56 - 4,52 (m, 1 H), 4,35 - 4,22 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,86 - 2,82 (m, 2 H), 2,26 - 2,23 (m, 4 H), 1,95 – 1,91 (m, 2 H), 1,80 – 1,76 (m, 2 H),1,49 - 1,46 (m, 2 H), 0,85 - 0,80 (m, 3 H). CL-EM T_R = 0,806 min, m/z = 386,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,806 min, ESI+ encontrado [M+H] =386,1

Condición de SFC: Columna: Chiralcel AD-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (acetato de dietilo al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,0 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de columna: 35 ºC

Ejemplos 502 y 503





N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 017**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 22 a 52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (75 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se separó por SFC quiral para dar:

N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 5,49 min) (25 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 2H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,89 – 2,87 (m, 1H), 2,67 – 2,64 (m, 1H), 2,28 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 3H), 1,42 – 1,34 (m, 4H), 0,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). CL-EM T_R = 1,62 min, *m/z* = 372,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,62 min, ESI+ encontrado [M+H] = 372,2.

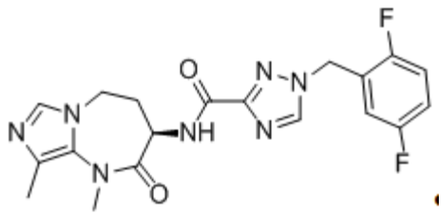
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, Tiempo de retención = 5,78 min) (26 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,53 – 4,51 (m, 1H), 4,42 – 4,39 (m, 1H), 4,34 – 4,27 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,89 – 2,81 (m, 2H), 2,27 – 2,22 (m, 2H), 1,92 – 1,89 (m, 2H), 1,79 – 1,75 (m, 2H), 1,48 – 1,44 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). CL-EM T_R = 1,62 min, *m/z* = 372,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,62 min, ESI+ encontrado [M+H] = 372,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel AD-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (acetato de etilo al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,0 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de columna: 35 ºC

Ejemplo 504

Método WX **100**



1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (74 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (59 mg, 0,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (42 mg, 0,31 mmol) y 3-amino-1,9-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo [1,5-a][1,3]diazepin-2-ona (50 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 5 % al 35 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

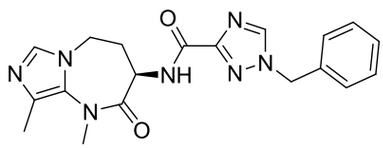
1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 3,664 min) (30 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 1H), 4,07 – 4,03 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22 – 2,16 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,557 min; *m/z* = 416,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,557 min, ESI+ encontrado [M+H] = 416,0.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm de D. I., 3 um, Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y

mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC

Ejemplo 505



1-bencil-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

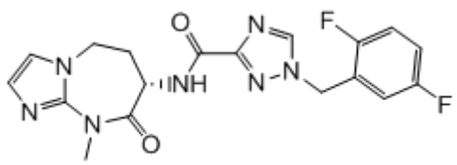
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 100**. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-[(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il]-1,2,4- triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 3,944 min) (57,7 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 4H), 5,47 (s, 2H), 4,59 – 4,54 (m, 1H), 4,41 – 4,35 (m, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 – 2,66 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15 – 2,10 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,508 min; *m/z* = 380,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,508 min, ESI+ encontrado [M+H] =380,0

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ-3 150 x 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,8 ml/min Temp. de columna: 40 ºC).

Ejemplo 506



1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(7S)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3] diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

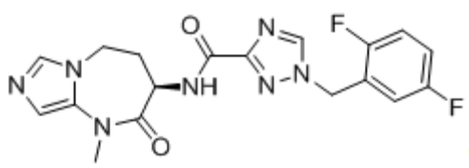
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 100.** El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(7S)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3] diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 3,766 min) (15 mg, 18,6 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,30 – 2,24 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,324 min; *m/z* = 402,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,324, ESI+ encontrado [M+H] = 402,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 250 × 30mm de D. I., 10 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 30 % a 30 %, Caudal: 80 ml/min, Temp. de columna: 40 ºC

Ejemplo 507



1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1, 3] diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 100**. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

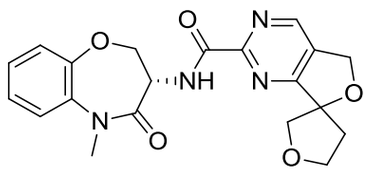
1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diaz epin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,162 min) (33,8 mg 33 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 – 7,18 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,43 – 4,30 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,716 min; *m/z* = 402,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,716 min, ESI+ encontrado [M+H] = 402,2.

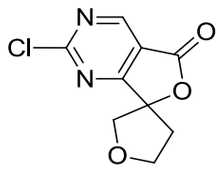
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC.

Ejemplo 508

Método WX 162

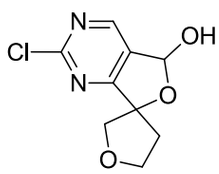


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d] pirimidina-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida



Etapa 1: 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ona

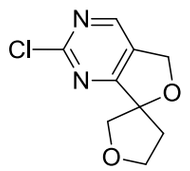
A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (13,36 g, 94,6 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 50,5 ml, 126,2 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (5,0 g, 31,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante otras 2 h y se añadió dihidrofuran-3(2H)-ona (10,61 g, 126,2 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, eluyendo acetato de etilo al 0 - 30 % en éter de petróleo) para dar 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidin]- 5'-ona (700 mg, 10 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ol

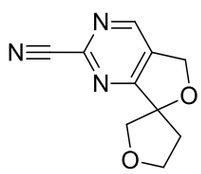
A una solución de 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ona (700 mg, 3,09 mmol) en tolueno (35 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (7,67 ml, 7,67 mmol, 1,0 M en tolueno) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (15 ml). La solución se

extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro [furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ol (250 mg, 35 %) como un aceite de color amarillo claro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



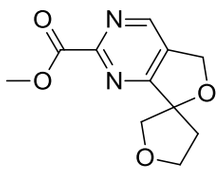
Etapa 3: 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]

Una mezcla de 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ol (250 mg, 1,1 mmol) y ácido trifluoroacético (0,41 ml, 5,5 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilsilano (0,87 ml, 5,5 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina] (190 mg, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



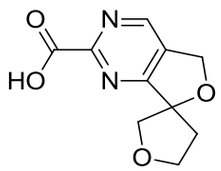
Etapa 4: 4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carbonitrilo

A una solución de 2'-cloro-4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina] (190 mg, 0,89 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y agua (2 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (20 mg, 0,18 mmol) y cianuro sódico (189 mg, 3,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 7 h y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carbonitrilo (120 mg, 66 %) en forma de un aceite incoloro.



Etapa 5: 4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxilato de metilo

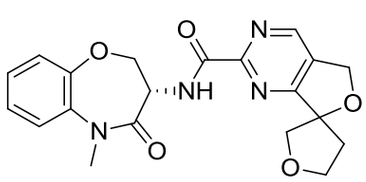
A una solución de 4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carbonitrilo (120 mg, 0,59 mmol) en metanol (5 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 2,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida para dar 4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxilato de metilo en bruto (130 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6:

ácido 4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxílico

Una mezcla de 4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxilato de metilo (130 mg, 0,55 mmol) e hidróxido de litio hidrato (132 mg, 5,50 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4,5-dihidro-2H,5'H-espiro[furan-3,7'-furo[3,4-d]pirimidina]-2'-carboxílico en bruto (100 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 7:

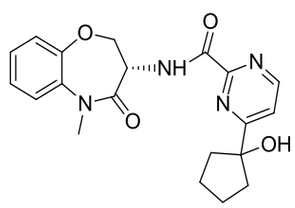
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d] pirimidina-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida

Una mezcla de ácido espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxílico (69 mg, 0,31 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (60 mg, 0,31 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (42 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 24 % al 54 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida (41 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,68 – 4,64 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,34 – 2,29 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,891 min, *m/z* = 397,1 $(M+H)^+$.

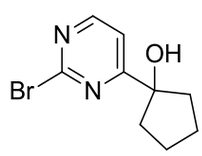
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,891 min, ESI+ encontrado [M+H] = 397,1.

Ejemplo 509

Método WX 175



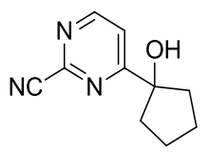
4-(1-hidroxiciclopentil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] pirimidina-2-carboxamida



Etapa 1: 1-(2-bromopirimidin-4-il)ciclopentanol

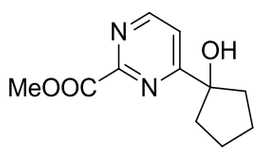
A una solución de 2-bromo-4-yodo-pirimidina (500 mg, 1,8 mmol) y ciclopentanona (221 mg, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió cloruro de isopropil magnesio (1,0 M en tetrahedron, 2,0 ml, 2,0 mmol) a -70 ºC. La mezcla se agitó a -70 ºC durante 1 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 25 % en éter de petróleo) para dar 1-(2-bromopirimidin-4-il)ciclopentanol (80 mg, 19 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 6H).



Etapa 2: 4-(1-hidroxiciclopentil)pirimidina-2-carbonitrilo

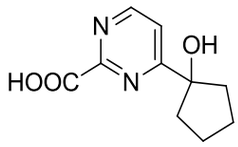
A una solución de 1-(2-bromopirimidin-4-il)ciclopentanol (40 mg, 0,16 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y agua (1 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2,2.2] octano (18 mg, 0,16 mmol) y cianuro sódico (16 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 4-(1-hidroxiciclopentil)pirimidina-2-carbonitrilo en bruto (30 mg, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,19 – 2,17 (m, 2H), 1,99 – 1,87 (m, 6H).



Etapa 3: 4-(1-hidroxiciclopentil)pirimidina-2-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(1-hidroxiciclopentil)pirimidina-2-carbonitrilo (25 mg, 0,13 mmol) en metanol (5 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R_f = 0,3) para dar 4-(1-hidroxiciclopentil)pirimidina- 2-carboxilato de metilo (15 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,27 – 2,23 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 6H). CL-EM T_R = 0,523 min, m/z = 223,0 $[M+H]^+$.

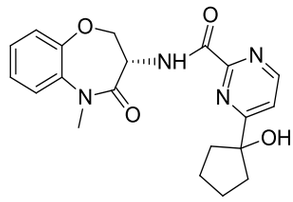
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,523 min, ESI+ encontrado [M+H] = 223,0.



Etapa 4: ácido 4-(1-hidroxiciclopentil)pirimidina-2-carboxílico

Una mezcla de 4-(1-hidroxiciclopentil)pirimidina-2-carboxilato de metilo (15 mg, 0,07 mmol) e hidróxido de litio hidrato (14 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La solución se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(1-hidroxiciclopentil) pirimidina-2-carboxílico en bruto (11 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM T_R = 0,290 min, m/z = 208,9 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,290 min, ESI+ encontrado [M+H] = 208,9.



Etapa 5:

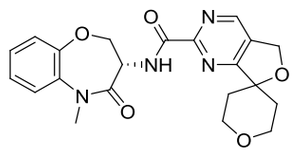
4-(1-hidroxiciclopentil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] pirimidina-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (10 mg, 0,05 mmol), ácido 4-(1-hidroxiciclopentil)pirimidina-2-carboxílico (10 mg, 0,05 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (8 mg, 0,06 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)- N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (11 mg, 0,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 25 % al 55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 4-(1-hidroxiciclopentil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirimidina-2-carboxamida (10,3 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,71 – 4,67 (m, 1H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 6H). CL-EM T_R = 0,664 min, m/z = 383,1 $[M+H]^+$.

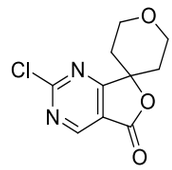
CL-EM (acetonitrilo al 0-60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 2,023 min, ESI+ encontrado [M+H] = 383,1.

Ejemplo 510

Método WX 160

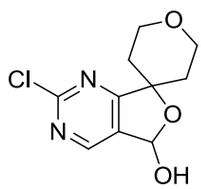


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida



Etapa 1: 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-5-ona

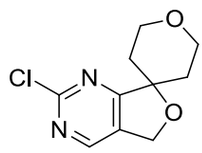
A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (13,36 g, 94,6 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 25,2 ml, 63,0 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (5,0 g, 31,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante otras 2 h y se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (9,47 g, 94,6 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro [furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-5-ona (1,5 g, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo.



Etapa 2: 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-5-ol

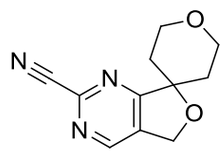
A una solución de 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-5-ona (100 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,66 ml, 1,66 mmol, 1,0 M en tolueno). La mezcla de reacción se

agitó a -70 ºC durante 2 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, Rf = 0,3) para dar 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-5-ol (50 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro.



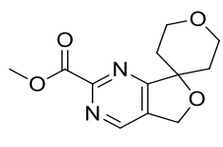
Etapa 3: 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-pirano]

A una solución de 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-5-ol (50 mg, 0,21 mmol) y ácido trifluoroacético (0,4 g, 3,53 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilsilano (118 mg, 1,03 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo, Rf = 0,4) para dar 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-pirano] (30 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.



Etapa 4: 2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-2-carbonitrilo

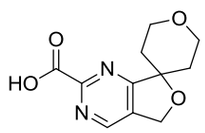
A una solución de 2-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-pirano] (30 mg, 0,13 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) y agua (2 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (8 mg, 0,07 mmol) y cianuro sódico (21 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-2- carbonitrilo en bruto (20 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.



Etapa 5:

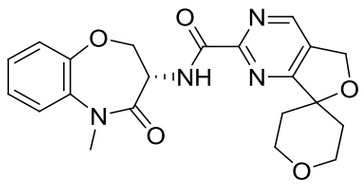
2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-2-carboxilato de metilo

A una solución de 2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-2-carbonitrilo (20 mg, 0,09 mmol) en metanol (1,5 ml) y se añadió HCl (4 N en metanol, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h y 35 ºC durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina- 7,4'-piran]-2-carboxilato de metilo en bruto (15 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo.



Etapa 6: ácido 2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-2-carboxílico

Una mezcla de 2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-2-carboxilato de metilo (15 mg, 0,06 mmol) e hidróxido de litio hidrato (7 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2',3',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-piran]-2- carboxílico en bruto (10 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.



Etapa 7:

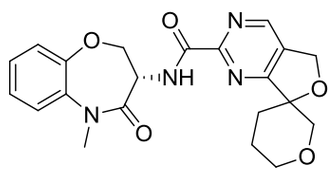
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il] espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida

A una solución de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (9 mg, 0,05 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,05 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (9 mg, 0,05 mmol) y ácido espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxílico (10 mg, 0,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 25 % al

55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida (4 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,71 – 4,68 (m, 1H), 4,66 – 4,42 (m, 1H), 3,99 – 3,97 (m, 2H), 3,87 – 3,82 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,24 – 2,21 (m, 2H), 1,70 – 1,67 (m, 2H). CL-EM T_R = 1,923 min, *m/z* = 411,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 0-60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,923 min, ESI+ encontrado [M+H] = 411,1.

Ejemplo 511

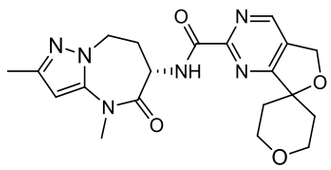


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 160**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida (21 mg, 19,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,97 – 3,94 (m, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 2H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,72 (m, 1H). CL-EM T_R =0,913 min, m/z = 411,2 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,913 min, ESI+ encontrado [M+H] = 411,2.

Ejemplo 512

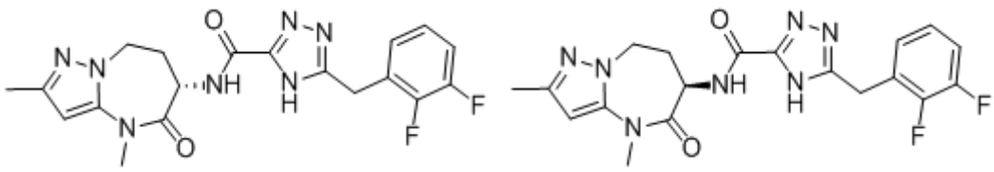


N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H- furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 160**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 8 % al 38 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il] espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida (18,1 mg, 33,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,88 – 4,57 (m, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,82 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 6H), 1,69 –1,66 (m, 2H). CL-EM T_R =1,052 min, m/z = 413,0 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,052 min, ESI+ encontrado [M+H] = 413,0.

Ejemplo 513



5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6R)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 011**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 28-58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (170 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, Tiempo de retención = 3,977 min) (77 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 – 7,11 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,637 min, *m/z* = 416,1 $(M+H)^+$.

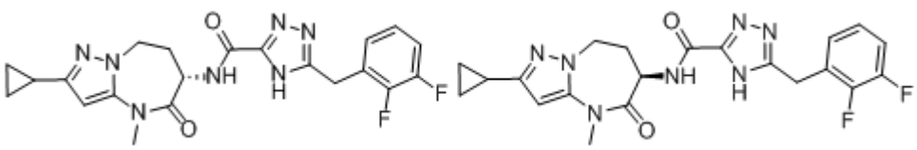
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,637 min, ESI+ encontrado [M+H] = 416,1.

5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, Tiempo de retención = 4,582 min) (77,5 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 – 7,11 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,637 min, *m/z* = 416,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,637 min, ESI+ encontrado [M+H] = 416,1.

Condición de SFC: columna: chiralpak OD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um fase móvil: A: CO2; B: etanol (DEA al 0,05 %) gradiente: de 30 % a 30 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de columna: 40 ºC.

Ejemplo 514



5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6R)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 011**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 28-58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo

[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (100 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, Tiempo de retención = 4,389 min) (42,7 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 – 7,07 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,53 – 4,50 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 4H), 3,35 – 3,32 (m, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,26 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,98 (m, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,77 – 0,69 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,704 min, *m/z* = 442,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,704 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,1.

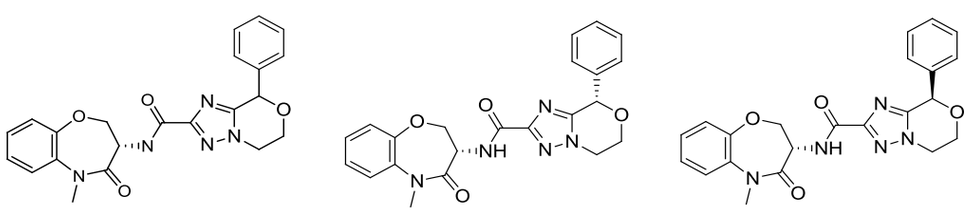
5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6R)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, Tiempo de retención = 4,804 min) (54,9 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 – 7,07 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,53 – 4,50 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 4H), 3,35 – 3,32 (m, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,26 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,98 (m, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,77 – 0,69 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,704 min, *m/z* = 442,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,704 min, ESI+ encontrado [M+H] = 442,2.

Condición de SFC: columna: chiralpak OD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um fase móvil: A: CO2; B: etanol (DEA al 0,05 %) gradiente: de 30 % a 30 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de columna: 40 ºC.

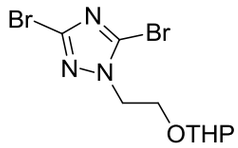
Ejemplos 515, 516 y 517

Método WX 121



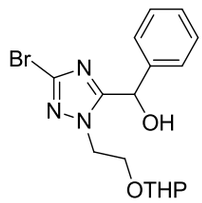
8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida y (8S)-8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida y

(8R)-8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H- [1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida



Etapa 1: 3,5-dibromo-1-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol

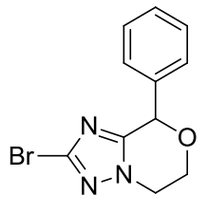
A una solución de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (10 g, 44,1 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (8,0 ml, 52,9 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (8,45 ml, 48,5 mmol). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 3,5-dibromo-1-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol (13 g, 83 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2:

[5-bromo-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-il]-fenil-metanol

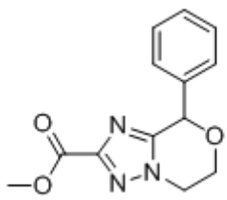
A una solución de 3,5-dibromo-1-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol (2,0 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 2,6 ml, 6,5 mmol) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se añadió una solución de benzaldehído (1,2 g, 11,3 mmol) en THF (2 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 ºC durante otra hora y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar [5-bromo-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-il]-fenil-metanol (1,5 g, 69,7 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 2-bromo-8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

Una mezcla de [5-bromo-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-il]-fenil-metanol (1,5 g, 3,92 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (863 mg, 5,02 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después del enfriamiento, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con hidróxido sódico (1 N, 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 40 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-8-fenilo -6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina (800 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM T_R = 0,642 min, *m/z* = 281,6 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,642 min, ESI+ encontrado [M+H] = 281,6



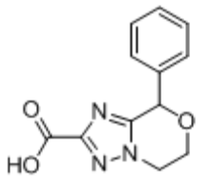
Etapa 4:

8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (13 mg, 0,02 mmol), 2-bromo-8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina (300 mg, 1,07 mmol) y trietilamina(1,45 ml, 10,7 mmol) en metanol (30 ml) se calentó a 70 ºC durante 12 h en atmósfera de CO (0,28 MPa). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4] triazolo[5,1-c][1,4] oxazina-2-carboxilato de metilo (100 mg, 20 %) en forma de un aceite de color pardo.

CL-EM T_R = 0,682 min, *m/z* = 259,9 $[M + H]^+$.

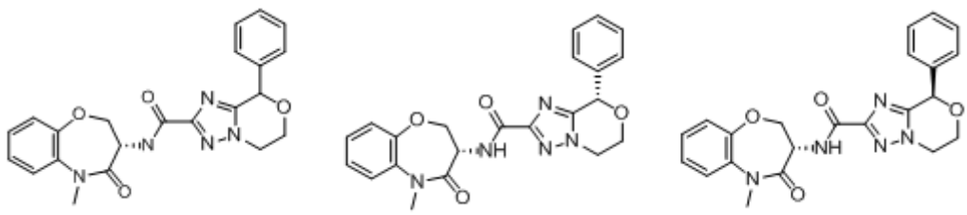
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,682 min, ESI+ encontrado [M+H] = 259,9



Etapa 5:

ácido 8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxílico

Una mezcla de 8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina- 2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de litio (8 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla se ajustó a pH = 3 mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar ácido 8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c] [1,4]oxazina-2-carboxílico en bruto (25 mg, 94 % de rendimiento en bruto) en forma de un sólido de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6:

8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida y (8S)-8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida y

(8R)-8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (23 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,24 mmol), 1-hidoxibenzotriazol (30 mg, 0,23 mmol) y ácido 8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c] [1,4]oxazina-2-carboxílico (25 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 28 % al 58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]t

riazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida (14,5 mg, 33,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,07 – 5,02 (m, 1H), 4,69 – 4,68 (m, 1H), 4,46 – 4,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,08 – 2,04 (m, 4H), 1,95 – 1,93 (m, 4H). CL-EM T_R = 1,009 min, *m/z* = 420,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,009 min, ESI+ encontrado [M+H] = 420,2

Otro lote de material racémico se separó (70 mg) por SFC quiral para dar:

(8S)-8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención: 4,182 min) (10,9 mg, 14 %), en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 – 7,38 (m, 6H), 7,30 – 7,29 (m, 2H), 7,22 – 7,21 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,01 – 4,96 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 4H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 3,38 (s, 3H). CL-EM T_R = 0,809 min, *m/z* = 420,0 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,809 min, ESI+ encontrado [M+H] = 420,0

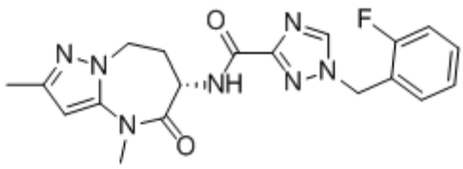
(8R)-8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,374 min) (10 mg, 14 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 – 7,38 (m, 6H), 7,30 – 7,29 (m, 2H), 7,22 – 7,21 (m, 1 H), 5,94 (s, 1H), 5,01 – 4,96 (m, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 2H), 4,40 – 4,35 (m, 3H), 4,25 – 4,20 (m, 1H), 3,38 (s, 3H). CL-EM T_R = 0,809 min, *m/z* = 420,0 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,809 min, ESI+ encontrado [M+H] = 420,0

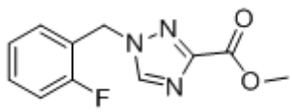
Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC

Ejemplo 518

Método WX 043

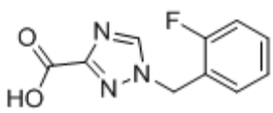


1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



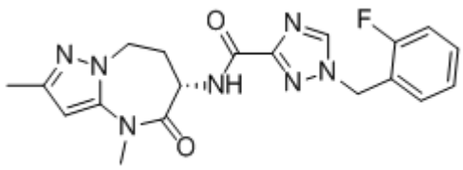
Etapa 1: 1-[(2-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 78,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato potásico (21,7 g, 157,36 mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo (17,9 g, 94,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 1-[(2-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido 1-[(2-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(2-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (40,0 g, 170,00 mmol) e hidróxido potásico (19,1 g, 340,12 mmol) en etanol (800 ml) y agua (200 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El etanol se concentró a presión reducida y la solución acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar ácido 1-[(2-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (33,0 g, 87,7 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



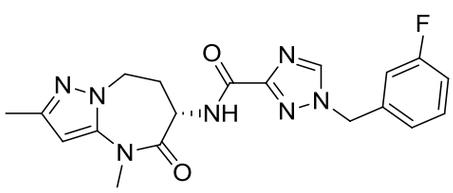
Etapa 3:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución agitada de ácido 1-[(2-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (23,9 g, 108,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añadió (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8- dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (20,0 g, 102,97 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,78 g, 20,59 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29,61 g, 154,46 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se vertió en salmuera sat., después se formó un sólido de color blanco. La torta se recogió y se lavó con acetato de etilo. El sólido se recristalizó en etanol/agua para dar 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (29,1 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 4H). CL-EM T_R =1,426 min, *m/z* =398,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (hidróxido de amonio del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 1,426 min, ESI+ encontrado [M+H] = 398,2

Ejemplo 519



1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

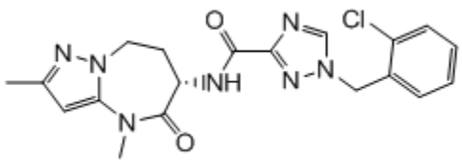
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 049**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 42-62 %/0,05 hidróxido de amonio en agua) para dar 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 1,663 min) (44

mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,904 min, m/z = 398,2 $[M + H]^+$.

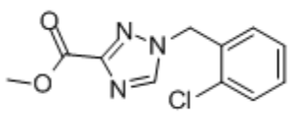
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,904 min, ESI+ encontrado [M+H] = 398,2

Ejemplo 520

Método WX 073

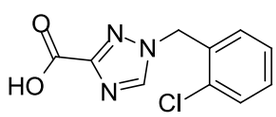


1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-[(2-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

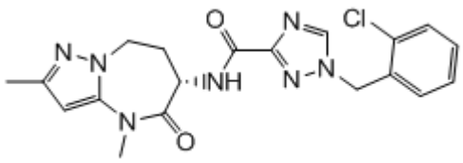
A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 78,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato potásico (21,8 g, 157,36 mmol) y bromuro de 2-clorobencilo (19,4 g, 94,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 1-[(2-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 25 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(2-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 19,87 mmol) e hidróxido potásico (2,2 g, 39,73 mmol) en etanol (80 ml) y agua (15 ml)

se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (20 ml). La solución se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-[(2-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (3,0 g, 64 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (s, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 5,59 (s, 2H).



Etapa 3:

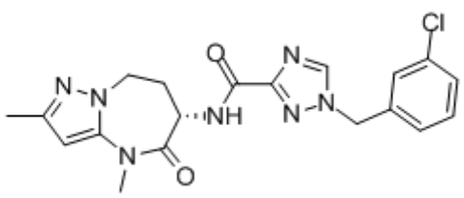
1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (74 mg, 0,39 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (52 mg, 0,39 mmol), ácido 1-[(2-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (73 mg, 0,31 mmol) y (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 28-58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (34,6 mg, 32 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,763 min, m/z = 414,1 $[M + H]^+$.

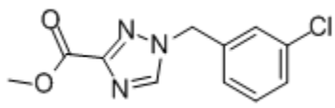
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,763 min, ESI+ encontrado [M+H] =414,1

Ejemplo 521

Método WX 077

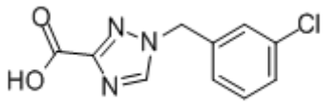


1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



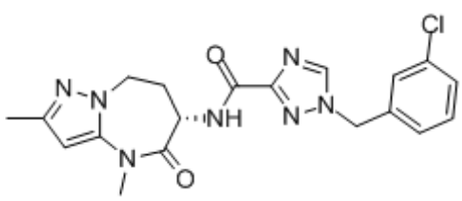
Etapa 1: 1-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 78,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato potásico (21,8 g, 157,36 mmol) y bromuro de 3-clorobencilo (19,4 g, 94,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 1-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 15 %) en forma de sólidos de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido 1-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 11,92 mmol) e hidróxido potásico (1,3 g, 23,84 mmol) en etanol (80 ml) y agua (15 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (20 ml). La solución se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (2,0 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 3H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 5,50 (s, 2H).



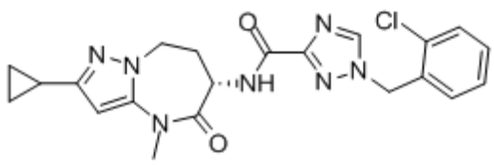
Etapa 3:

1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (52 mg, 0,39 mmol), ácido 1-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxílico (73 mg, 0,31 mmol), (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro- 6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (74 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 28-58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (36,01 mg, 34 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,27 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 3,31 – 3,29 (m, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,28 – 2,21 (s, 4H). CL-EM T_R = 0,755 min, m/z = 414,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,755 min, ESI+ encontrado [M+H] =414,1

Ejemplo 522



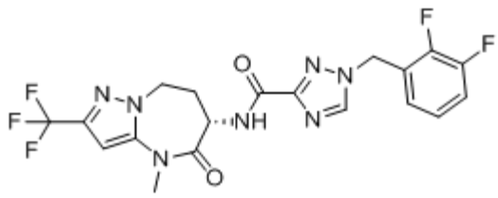
1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 073** El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (ACN 45-75 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (31,5 mg, 30 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,83 – 2,78 (m, 1H), 2,24 – 2,21 (m, 1H), 1,90 – 1,87 (m, 1H), 0,93 – 0,90 (m, 2H), 0,73 – 0,70 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,794 min, m/z = 440,1 $[M + H]^+$.

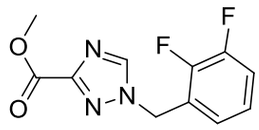
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,794 min, ESI+ encontrado [M+H] =440,1.

Ejemplo 523

Método WX 066

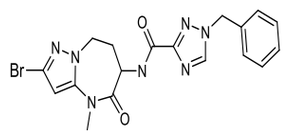


1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



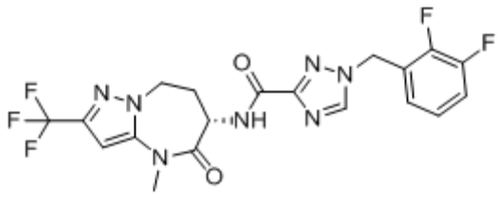
Etapa 1: 1-(2, 3-difluorobencil)-1H-1, 2, 4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 78,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato potásico (21,8 g, 157,36 mmol) y bromuro de 2,3-difluorobencilo (19,6 g, 94,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para dar 1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2, 4-triazol-3-carboxilato de metilo en bruto (10,2 g, 51 %) en forma de sólidos de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido **1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico**

Una mezcla de 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,9 mmol) e hidróxido potásico (0,9 g, 15,8 mmol) en etanol (40 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El etanol se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar ácido 1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (1,6 g, 85 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 2H), 5,61 (s, 2H).



Etapa 3 :

1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

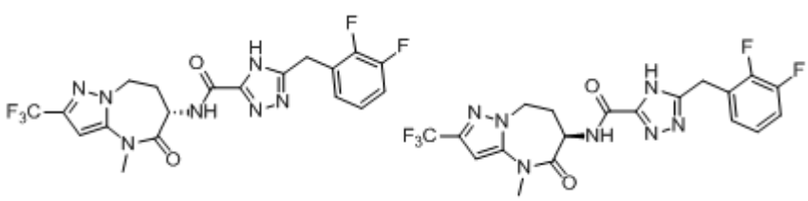
Una mezcla de 6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,20 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (39 mg, 0,20 mmol) y ácido 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (48 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar el material racémico ((80 mg, 85 %), que se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 5,327 min) (22,8 mg, 29 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,812 min, m/z = 470,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,812 min, ESI+ encontrado [M+H] =470,1.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35 ºC

Ejemplo 524



5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 011**. El producto en bruto se separó por SFC quiral para dar:

5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención: 2,787 min) (41 mg, 44 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,808 min, m/z = 470,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,808 min, ESI+ encontrado [M+H] =470,1

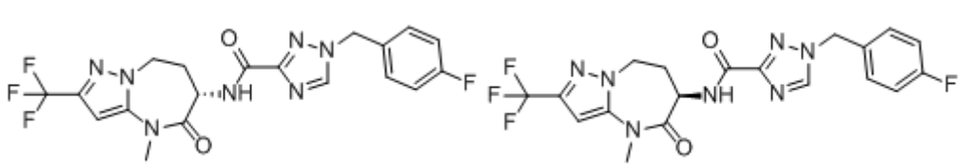
5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención: 3,099 min) (29 mg, 31 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,808 min, m/z = 470,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,808 min, ESI+ encontrado [M+H] =470,1.

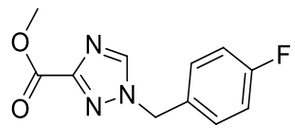
Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35 ºC

Ejemplo 525

Método WX 067

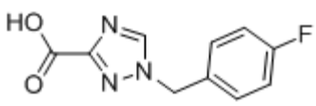


1-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4- triazol-3-carboxamida



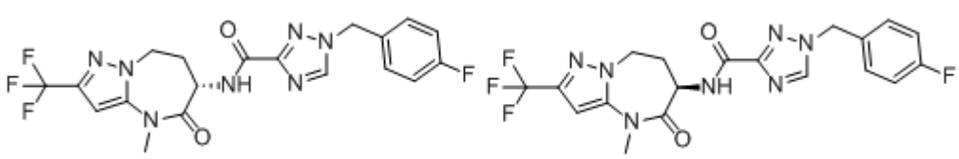
Etapa 1: 1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 78,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato potásico (21,8 g, 157,36 mmol) y cloruro de 4-fluorobencilo (13,7 g, 94,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para dar 1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (7,8 g, 42 %) en forma de sólidos de color blanco.



Etapa 2: ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(4-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 8,5 mmol) e hidróxido potásico (954 mg, 17,0 mmol) en etanol (40 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El etanol se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar ácido 1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (1,5 g, 81 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 5,47 (s, 2H).



Etapa 3:

1-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

1-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de 6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (46 mg, 0,24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (33 mg, 0,24 mmol) y ácido 1-[(4-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (53 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar el material racémico que se separó por SFC quiral para dar:

1-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 5,728 min) (35 mg, 37 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,810 min, m/z = 452,1 $[M + H]^+$.

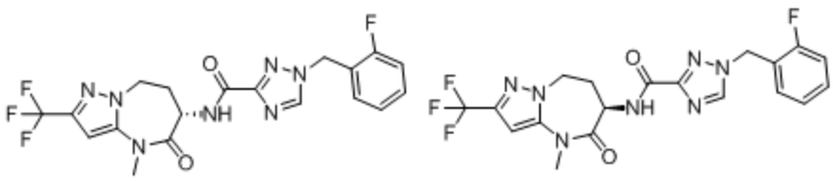
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,810 min, ESI+ encontrado [M+H] =452,1.

1-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 7,422 min) (33 mg, 36 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,806 min, m/z = 452,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,806 min, ESI+ encontrado [M+H] =452,1.

Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35 ºC

Ejemplo 526



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4- triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 043**. El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 5,180 min) (24 mg, 25 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,803 min, m/z = 452,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,803 min, ESI+ encontrado [M+H] =452,1.

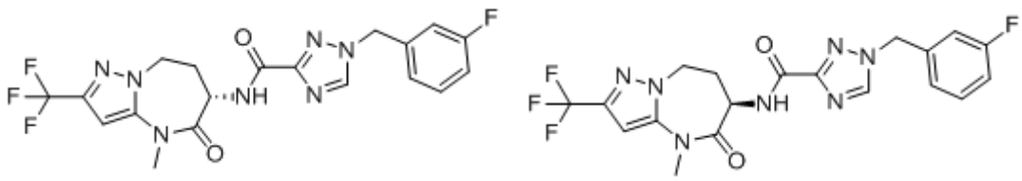
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 5,97 min) (18 mg, 20 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,806 min, m/z = 452,0 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,806 min, ESI+ encontrado [M+H] =452,0.

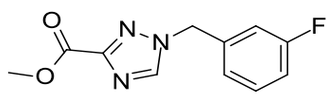
Condiciones de SFC: Columna Chiralcel OD-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35 ºC

Ejemplo 527

Método WX 049

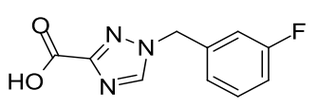


1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4- triazol-3-carboxamida



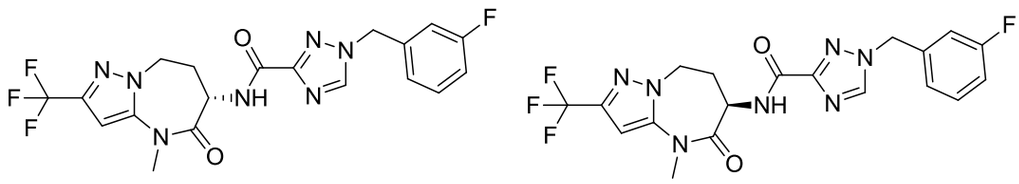
Etapa 1: 1-[(2-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 78,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato potásico (21,8 g, 157,36 mmol) y bromuro de 3-fluorobencilo (17,9 g, 94,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 1-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 27 %) en forma de un sólido de color blanco.



Etapa 2: ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 21,26 mmol) e hidróxido potásico (2,4 g, 42,52 mmol) en etanol (80 ml) y agua (15 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (3,0 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 5,51 (s, 2H).



Etapa 3:

1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4- triazol-3-carboxamida

A una solución de 6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol), ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (44 mg, 0,20 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (39 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,1 % en agua) para dar 1-(3-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (65 mg, 69 %). El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 5,675 min) (28 mg, 30 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,807 min, m/z = 452,0 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,807 min, ESI+ encontrado [M+H] =452,0.

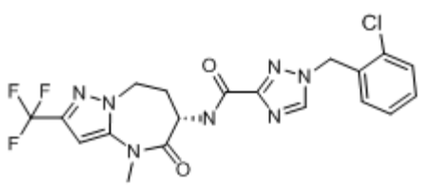
1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 7,386 min) (29 mg, 31 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,811 min, m/z = 452,1 $[M + H]^+$.

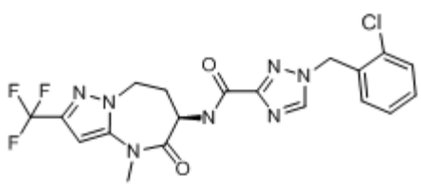
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,811 min, ESI+ encontrado [M+H] =452,1.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de columna: 35 ºC

Ejemplo 528

Método WX 076





1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4- triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 073** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral:

1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 4,393 min) (20 mg, 40 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,56 – 4,46 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,838 min, m/z = 468,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,838 min, ESI+ encontrado [M+H] = 468,1.

1-1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 5,055 min) (21 mg, 41 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,58 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 6,68 (s, 1H),

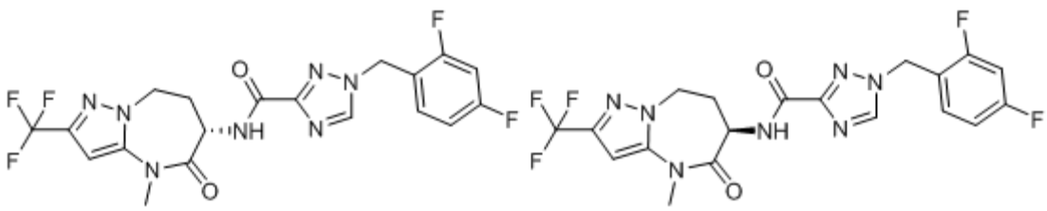
5,61 (s, 2H), 4,56 – 4,46 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,838 min, m/z = 468,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,838 min, ESI+ encontrado [M+H] = 468,1.

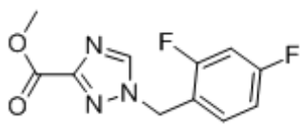
Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B for1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC

Ejemplo 529

Método WX 065

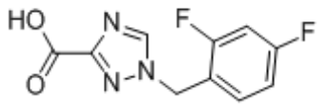


1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2,4-difluorofenil) metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



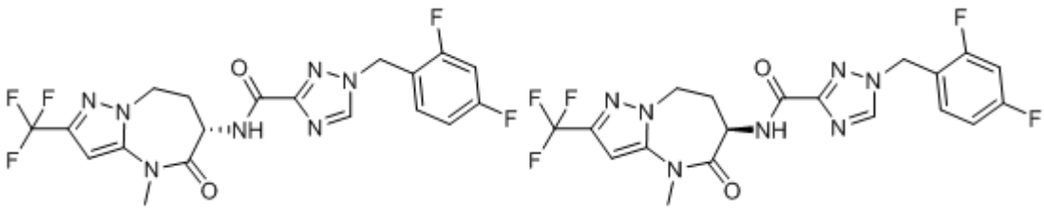
Etapa 1: 1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 78,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato potásico (21,8 g, 157,36 mmol) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (19,6 g, 94,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para dar 1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (7,7 g, 38,6 %) en forma de sólidos de color blanco.



Etapa 2: ácido 1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,9 mmol).y hidróxido potásico (0,9 g, 15,8 mmol) en etanol (40 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La solución se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar ácido 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxílico en bruto (1,69 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 5,54 – 5,49 (m, 2H).



Etapa 3:

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2,4-difluorofenil) metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol), ácido 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (55 mg, 0,23 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol) y 6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-[4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención =

3,802 min) (14 mg, 27 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,805 min; *m/z* = 470,1 $(M+H)^+$.

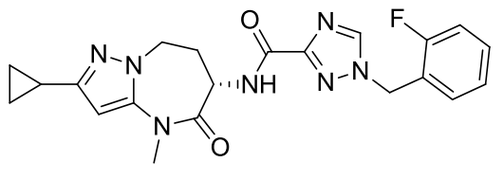
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,805 min, ESI+ encontrado [M+H] = 470,1.

1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 4,620 min) (14 mg, 27 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,57 – 4,47 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,92 – 2,84 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,805 min; *m/z* = 470,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,805 min, ESI+ encontrado [M+H] = 470,1.

Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B for1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de columna: 40 °C.

Ejemplo 530

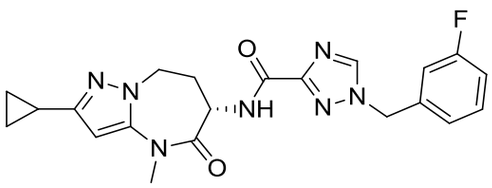


1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 043**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 42-62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (38 mg, 33,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,25 – 2,23 (m, 1H), 1,91 – 1,87 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,958 min, *m/z* = 424,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,958 min, ESI+ encontrado [M+H] = 424,2.

Ejemplo 531



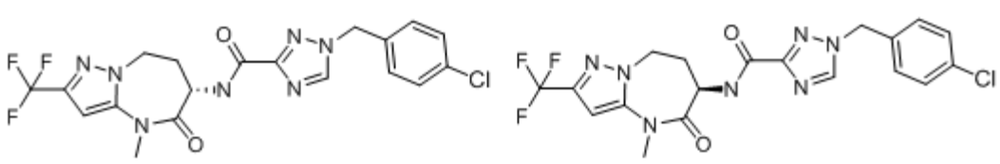
1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 049**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 17-47 %/0,05 hidróxido de amonio en agua) para dar 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 1,762 min) (28 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,28 – 2,24 (m, 1H), 1,91 - 1,88 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,73 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,958 min, m/z = 424,2 $[M + H]^+$.

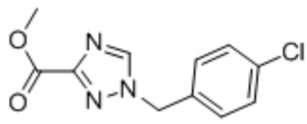
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,958 min, ESI+ encontrado [M+H] = 424,2

Ejemplo 532

Método WX 070

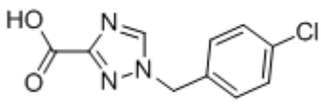


1-[(4-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(4-clorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1, 2,4- triazol-3-carboxamida



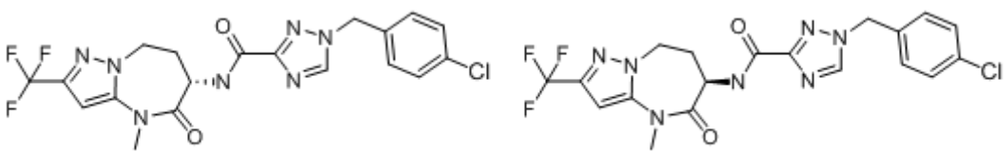
Etapa 1: 1-(4-clorobencil)-1H-1, 2, 4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 11,92 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió carbonato potásico (4,9 g, 35,76 mmol) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (2,9 g, 14,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 1-(4-clorobencil)-1H-1, 2, 4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 54 %) en forma de sólidos de color blanco.



Etapa 2: ácido 1-(4-clorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 6,41 mmol) e hidróxido potásico (719 mg, 12,82 mmol) en etanol (40 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El etanol se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener ácido 1-(4-clorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (1,49 g, 98 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 4H), 5,47 (s, 2H).



Etapa 3:

1-[(4-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(4-clorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4- triazol-3-carboxamida

A una solución de 6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol) ácido 1-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (45 mg, 0,20 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(4-clorofenil)metil]-N-[4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

1-[(4-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 5,006 min) (18 mg, 36 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,70 – 8,68 (m, 1H), 7,41 – 7,39 (m, 2H), 7,20 – 7,22 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,95 – 4,44 (m, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,66 – 2,63 (m, 1H), 2,32 – 2,29 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,889 min, m/z = 468,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,889 min, ESI+ encontrado [M+H] = 468,1.

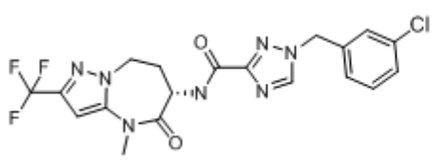
1-[(4-clorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 6,159 min) (16 mg, 32 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,70 – 8,68 (m, 1H), 7,41 – 7,39 (m, 2H), 7,20 – 7,22 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,95 – 4,44 (m, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,66 – 2,63 (m, 1H), 2,32 – 2,29 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,889 min, m/z = 468,1 $[M + H]^+$.

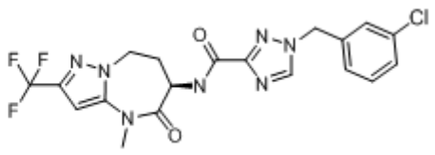
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,889 min, ESI+ encontrado [M+H] = 468,1.

Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B for1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de columna: 40 º C.

Ejemplo 533

Método WX 079





1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 077** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El compuesto racémico obtenido se separó por SFC para dar:

1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 4,658 min) (14 mg, 27 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,69 – 8,67 (m, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 3H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,32 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,46 – 2,42 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,883 min, m/z = 468,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,883 min, ESI+ encontrado [M+H] = 468,1.

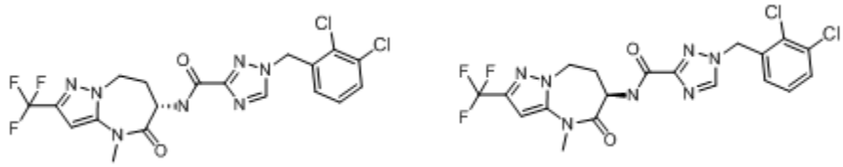
1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 5,731 min) (8 mg, 15 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,62 (s, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,29 – 7,28 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,58 – 4,47 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,91 – 2,86 (m, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,883 min, m/z = 468,1 $[M+H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,883 min, ESI+ encontrado [M+H] = 468,1.

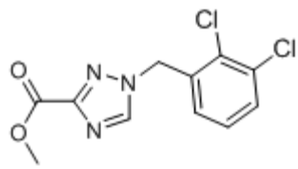
Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B for1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de columna: 40 °C.

Ejemplo 534

Método WX **069**

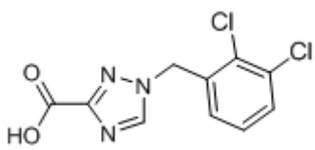


1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2,3-diclorofenil) metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



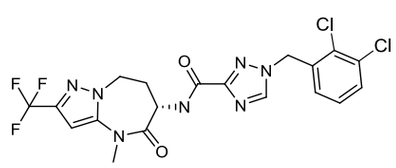
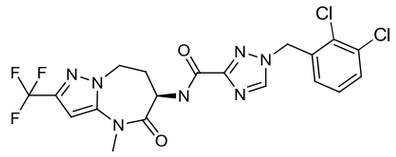
Etapa 1: 1-(2, 3-diclorobencil)-1H-1, 2, 4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 11,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió carbonato potásico (3,3 g, 23,6 mmol) y 1-(bromometil)-2,3-dicloro-benceno (3,4 g, 14,16 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 1-(2,3-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,91 g, 57 %) en forma de sólidos de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido 1-(2,3-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de solución de 1-[(2,3-diclorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,9 g, 6,68 mmol) e hidróxido potásico (749 mg, 13,36 mmol) en etanol (40 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El etanol se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener 1-[(2, ácido 3-diclorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (1,7 g, 95 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 7,59 – 7,57 (m, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 5,66 (s, 2H).

Etapa 3:

1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2,3-diclorofenil) metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de 6-amino-4-metil-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol) ácido 1-[(2,3-diclorofenil)metil]-1,2,4- triazol-3-carboxílico (54 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-[4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 5,069 min) (14 mg, 27 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,68 – 8,66 (m, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,33 – 2,31 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,954 min, m/z = 502,0 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,954 min, ESI+ encontrado [M+H] = 502,0.

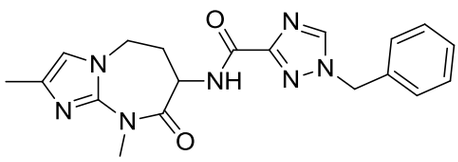
1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 5,870 min) (16 mg, 31 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (s, 1H), 8,68 – 8,66 (m,, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,33 – 2,31 (m, 1H). CL-EM T_R = 1,954 min, m/z = 502,0 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,954 min, ESI+ encontrado [M+H] = 502,0.

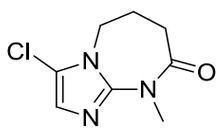
Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B for1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de columna: 40 ºC.

Ejemplo 535

Método WX 091



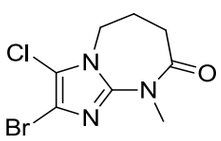
1-bencil-N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

A una solución de 9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (1,2 g, 7,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (776 mg, 5,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (700 mg, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



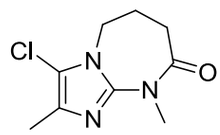
Etapa 2:

2-bromo-3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

A una solución de 3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (700 mg, 3,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió

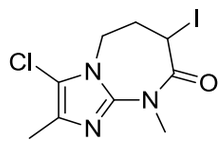
1-bromo-2,5-pirrolidinadiona (499 mg, 2,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (670 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa. CL-EM TR = 1,791 min; m/z = 278,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,791 ESI+ encontrado [M+H] =278,0



Etapa 3: 3-cloro-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

Una mezcla de 2-bromo-3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (670 mg, 2,41 mmol), carbonato de cesio (784 mg, 2,41 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (302 mg, 2,41 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloro paladio (II) (176 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se calentó a 110 ºC durante 0,5 h en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 3-cloro-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (120 mg, 23 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



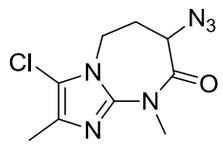
Etapa 4:

3-cloro-7-yodo-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

A una solución de 3-cloro-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (250 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió N1,N1,N3,N3-tetrametilpropano-1,3-diamina (816 mg, 7,02 mmol) y yodotrimetilsilano (1405 mg, 7,02 mmol) a -15 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -15 ºC durante 2 h y se añadió yodo (891 mg, 3,51 mmol). La mezcla se agitó a -15 ºC durante otras 2 h y se inactivó mediante la adición de sulfito de sodio acuoso saturado (10 ml). La solución se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar 3-cloro-7-yodo-2,9-dimetil-6,7- dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (280 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa. CL-EM TR = 1,848 min; m/z = 255,1 $(M+H)^+$.

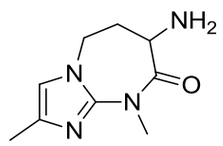
CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,848 ESI+ encontrado [M+H] =255,1



Etapa 5:

7-azido-3-cloro-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

Una mezcla de 3-cloro-7-yodo-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3] diazepin-8-ona (280 mg, 0,82 mmol) y azida sódica (380 mg, 5,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R_f = 0,6) para dar 7-azido-3-cloro-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a][1,3]diazepin -8-ona (200 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa, que se usa tal cual en la siguiente etapa.

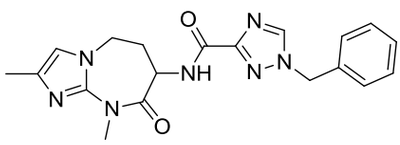


Etapa 6:

7-amino-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

Una mezcla de 7-azido-3-cloro-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3] diazepin-8-ona (200 mg, 0,79 mmol) y Pd/C (10 %, 836 mg, 0,79 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) durante 5 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar 7-amino-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a] [1,3]diazepin-8-ona (80 mg, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa. CL-EM TR = 1,074 min; m/z = 195,2 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,074 ESI+ encontrado [M+H] =195,2



Etapa 7:

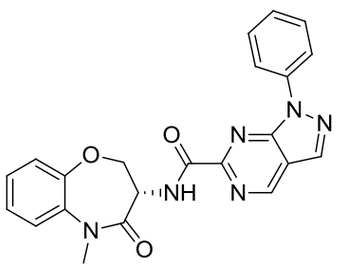
1-bencil-N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (83 mg, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 7-amino-2,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a] [1,3]diazepin-8-ona (80 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida (79 mg, 0,41 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (55 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 13 % al 43 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-bencil-N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (42 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H). CL-EM T_R = 1,779 min, *m/z* = 380,2 $(M + H)^+$. CL-EM TR = 1,779 min; m/z = 380,2 $(M+H)^+$.

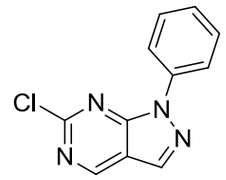
CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,779 min, ESI+ encontrado [M+H] = 380,2

Ejemplo 536

Método WX 149

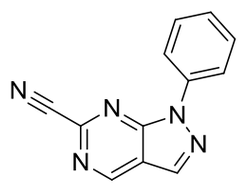


fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida



Etapa 1: 6-cloro-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

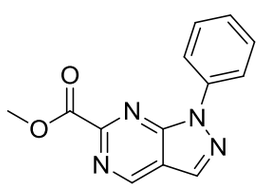
Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (200 mg, 1,29 mmol), piridina (205 mg, 2,59 mmol), acetato de cobre (II) (470 mg, 2,59 mmol) y ácido fenilborónico (237 mg, 1,94 mmol) en diclorometano (5 ml) se calentó a 80 ºC durante 15 min en condiciones de microondas. La solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 6-cloro-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (250 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo

A una solución de 6-cloro-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (200 mg, 0,87 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadieron 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (10 mg, 0,09 mmol) y cianuro sódico (85 mg, 1,73 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para dar 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM T_R = 1,037 min; *m/z* = 222,1 $(M+H)^+$.

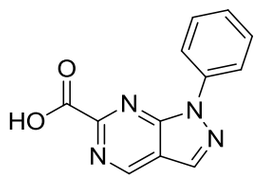
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,037 min, ESI+ encontrado [M+H] = 222,1.



Etapa 3: 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo

Una solución de 1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80 mg, 0,36 mmol) en metanol (5 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y 50 ºC durante 3 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida para dar 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo en bruto (90 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM T_R = 1,145 min; *m/z* = 255,1 $(M+H)^+$.

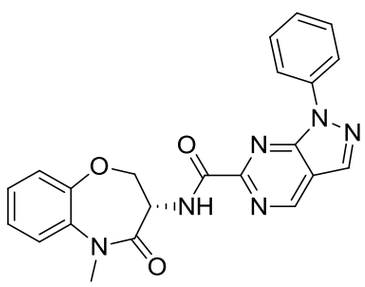
CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,145 min, ESI+ encontrado [M+H] = 255,1.



Etapa 4: ácido 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico

Una mezcla de 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (90 mg, 0,37 mmol) e hidróxido de litio hidrato (77 mg, 1,83 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y la fase acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6- carboxílico en bruto (50 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM T_R = 1,015 min; *m/z* = 241,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,015 min, ESI+ encontrado [M+H] = 241,1.



Etapa 5:

fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida

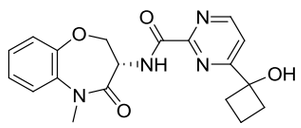
Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (22 mg, 0,11 mmol), ácido 1-fenilpirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico (25 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (24 mg,

0,12 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (17 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 35 % al 65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida (30,9 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,61 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,846 min; *m/z* = 415,1 $(M+H)^+$.

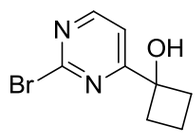
CL-EM (acetonitrilo al 5 - 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,846 min, ESI+ encontrado [M+H] = 415,1.

Ejemplo 537

Método WX 174



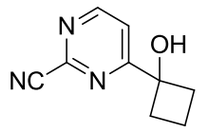
4-(1-hidroxiciclobutil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] pirimidina-2-carboxamida



Etapa 1: 1-(2-bromopirimidin-4-il)ciclobutanol

A una solución de ciclobutanona (1,48 g, 21,06 mmol) y 2-bromo-4-yodo-pirimidina (2,0 g, 7,02 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió bromuro de isopropilmagnesio (1,0 M en tetrahedron, 10,5 ml, 10,5 mmol) a -70 ºC. La mezcla se agitó a -70 ºC durante 1 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 1-(2-bromopirimidin-4-il)ciclobutanol (350 mg, 22 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM T_R = 0,52 min, m/z = 228,8 $(M+H)^+$.

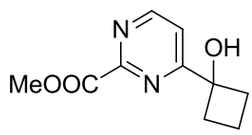
CL-EM (acetonitrilo al 5 – 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,52/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 228,8



Etapa 3: 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carbonitrilo

A una solución de 1-(2-bromopirimidin-4-il)ciclobutanol (350 mg, 1,53 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (86 mg, 0,76 mmol) y cianuro sódico (149 mg, 3,06 mmol) en agua (2,5 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carbonitrilo (260 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM T_R = 0,60 min, m/z = 175,8 $(M+H)^+$.

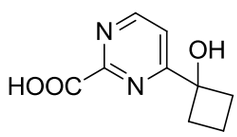
CL-EM (acetonitrilo al 5 – 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,60/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 175,8



Etapa 4: 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carboxilato de metilo

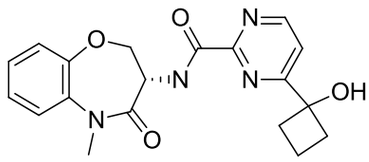
Una solución de 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,57 mmol) en metanol (3 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 14,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R_f = 0,3) para dar 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carboxilato de metilo (16 mg,14 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM T_R = 1,77 min, m/z = 209,0 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo al 0 – 60 % en agua + ácido trifluoacético al 0,05 % durante 4 min) tiempo de retención 1,77/ min, ESI+ encontrado [M+H] = 209,0.



Etapa 5: ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carboxílico

Una mezcla de 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carboxilato de metilo (16 mg, 0,08 mmol) e hidróxido de litio (9 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante la adición de HCl 1 N y se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carboxílico en bruto (13 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo.

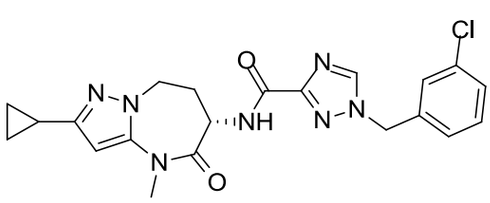


Etapa 6: 4-(1-hidroxiciclobutil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirimidina-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (22 mg, 0,11 mmol), ácido 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidina-2-carboxílico (22 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (26 mg, 0,14 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 4-(1-hidroxiciclobutil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirimidina-2-carboxamida (11,3 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 5,06 – 5,04 (m, 1H), 4,73 – 4,72 (m, 1H), 4,44 – 4,42 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,72 – 2,68 (m, 2H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,12 – 2,07 (m, 2H). CL-EM TR = 1,938 min; m/z = 369,1 (M+H)+.

CL-EM (acetonitrilo al 0-60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,938 min, ESI+ encontrado [M+H] = 369,1.

Ejemplo 538



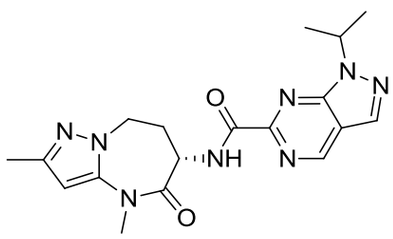
1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 077**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (ACN 35-65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (41,56 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,61 – 4,58 (m, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,32 – 2,30 (m, 1H), 1,97 – 1,93 (m, 1H), 1,05 – 1,03 (m, 2H), 0,84 – 0,81 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,802 min, m/z = 440,1 $[M+H]^+$.

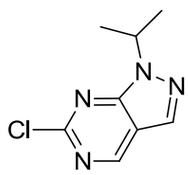
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,802 min, ESI+ encontrado [M+H] =440,1

Ejemplo 539

Método WX 142

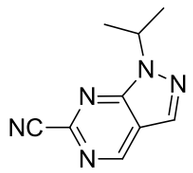


1-isopropil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida



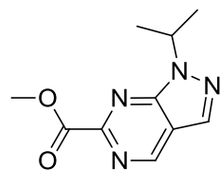
Etapa 1: 6-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (500 mg, 3,25 mmol), 2-yodopropano (553 mg, 3,25 mmol) y carbonato potásico (897 mg, 6,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 6-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



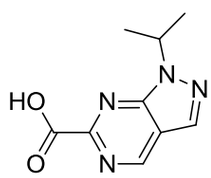
Etapa 2: 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo

A una solución de 6-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300 mg, 1,53 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) y agua (5 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (34 mg, 0,21 mmol) y cianuro sódico (150 mg, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 20 % en éter de petróleo) para dar 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo (140 mg, 49 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



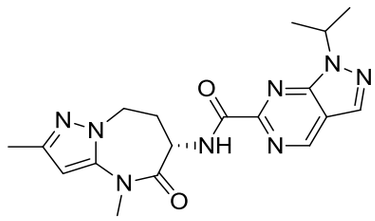
Etapa 3: 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo

A una solución de 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carbonitrilo (140 mg, 0,75 mmol) en metanol (5 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida para dar 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo en bruto (120 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico

Una mezcla de 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,54 mmol) e hidróxido de litio hidrato (229 mg, 5,45 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 5 mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina-6-carboxílico (30 mg, 27 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



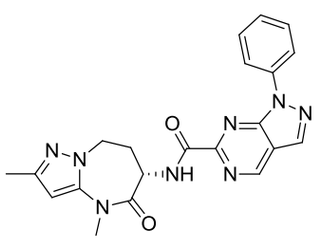
Etapa 5:

1-isopropil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il] pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (34 mg, 0,17 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (24 mg, 0,17 mmol), ácido 1-isopropilpirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxílico (30 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (33 mg, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 30 % al 60 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-isopropil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida (32,8 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H) 8,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,47 – 5,42 (m, 1H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,00 – 2,94 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 4H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM T_R = 0,733 min, m/z = 383,1 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,733 min, ESI+ encontrado [M+H] =383,1.

Ejemplo 540



1-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il] pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida

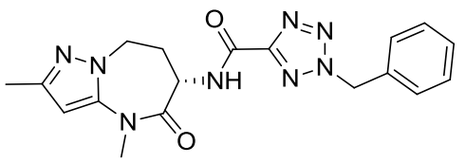
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 149**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 30 % al 60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]

diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida (20 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 9,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 1H), 4,18 – 4,15 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,74 – 2,69 (m, 1H), 2,37 – 2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H). CL-EM T_R = 0,792 min; *m/z* = 417,1 $(M+H)^+$.

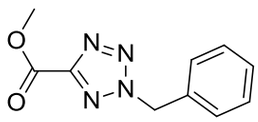
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,792 min, ESI+ encontrado [M+H] =417,1.

Ejemplo 541

Método WX 071

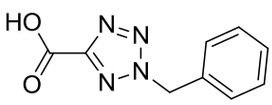


2-bencil-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il tetrazol-5-carboxamida



Etapa 1: 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxilato de metilo

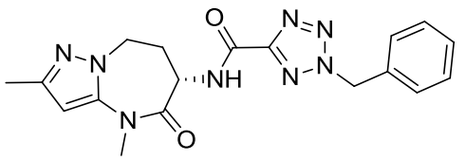
A una solución de 2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 7,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,2 g, 7,04 mmol) y carbonato potásico (972 mg, 7,04 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico

Una mezcla de 2-benciltetrazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,92 mmol) y trietilamina (185 mg, 1,83 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (20 ml). La solución se

ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 2-bencil-2H-tetrazol-5-carboxílico (130 mg, 69,5 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 – 7,36 (m, 5H), 5,94 (s, 2H).



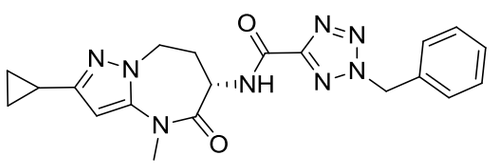
Etapa 3:

2-bencil-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-iltetrazol-5-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (37 mg, 0,19 mmol), ácido 2-benciltetrazol-5-carboxílico (31 mg, 0,15 mmol), (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (25 mg, 0,13 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (26 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 20-50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 2-bencil-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-iltetrazol-5-carboxamida (11 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 – 7,37 (m, 5H), 6,12 (s, 1H) 5,94 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,35 – 4,29 (m, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 4H). CL-EM T_R = 0,938 min, m/z = 381,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,938 min, ESI+ encontrado [M+H] = 381,2

Ejemplo 542



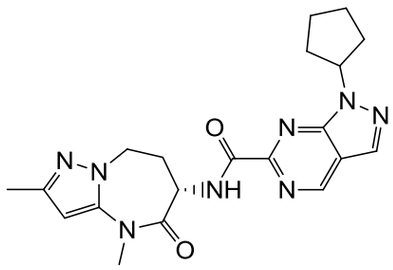
(S)-2-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 071**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 28-58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar

2-bencil-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-iltetrazol-5-carboxamida (10 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 – 7,34 (m, 5H), 6,00 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,86 – 2,81 (m, 1H), 2,34 – 2,30 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 2H), 0,77 – 0,68 (m, 2H). CL-EM T_R = 1,002 min, m/z = 407,2 $[M + H]^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,002 min, ESI+ encontrado [M+H] = 407,2

Ejemplo 543



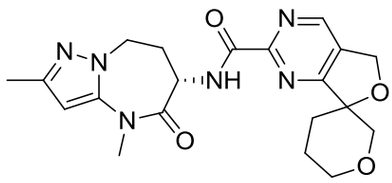
1-ciclopentil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 147**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 26 % al 56 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-ciclopentil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxamida (30,2 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,49 – 5,41 (m, 1H), 4,47 – 4,10 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,77 – 2,66 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 5H), 2,06 – 1,86 (m, 4H), 1,80 – 1,65 (m, 2H). CL-EM T_R = 0,787 min; *m/z* = 409,1 $(M+H)^+$.

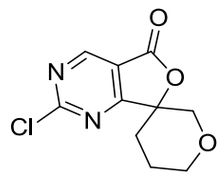
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,787 min, ESI+ encontrado [M+H] = 409,1

Ejemplo 544

Método WX 161

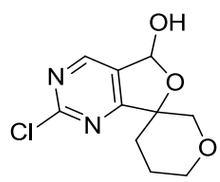


N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H- furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida



Etapa 1: 2-cloro-2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-5-ona

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (13,4 g, 94,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 50,0 ml, 125,0 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 2-cloropirimidina-5-carboxílico (5,0 g, 31,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante otras 2 h y se añadió dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (6,3 g, 63,1 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]- 5-ona (900 mg, 12 %) como un sólido de color amarillo claro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.

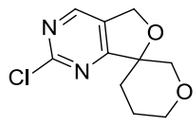


Etapa 2:

2-cloro-2', 4', 5', 6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-5-ol

A una solución de 2-cloro-2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran] -5-ona (700 mg,

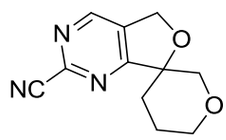
2,90 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (7,3 ml, 7,27 mmol, 1,0 M en tolueno) gota a gota a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h y se inactivó mediante la adición de tartrato de potasio saturado tetrahidrato (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, eluyendo acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro [furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-5-ol (260 mg, 37 %) como un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3:

2-cloro-2', 4', 5', 6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-pirano]

A una solución de 2-cloro-2', 4', 5', 6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]- 5-ol (260 mg, 1,1 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,6 ml, 21,9 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió trietilsilano (1,6 ml, 10,20 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 2-cloro-2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-pirano] en bruto (240 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.

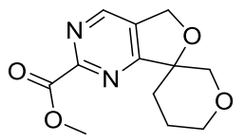


Etapa 4:

2', 4', 5', 6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-2-carbonitrilo

A una solución de 2-cloro-2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-pirano] (410 mg, 1,80 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió 1,4-diazabiciclo[2,2.2]octano (41 mg, 0,40 mmol) y cianuro sódico (280 mg, 5,70 mmol) en agua (4 ml). La mezcla se agitó durante 7 h a 25 ºC y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El

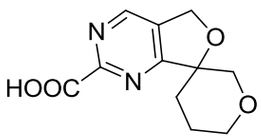
residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, eluyendo acetato de etilo al 20 - 40 % en éter de petróleo) para dar 2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina- 7,3'-piran]-2-carbonitrilo (210 mg, 53 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

2',4'5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-2-carboxilato de metilo

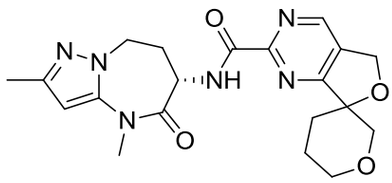
A una solución de 2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-2-carbonitrilo (210 mg, 1,00 mmol) en metanol (12 ml) se añadió HCl (4 N en metanol, 2,5 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida para dar 2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-2-carboxilato de metilo en bruto (210 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6:

ácido
2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-2-carboxílico

Una mezcla de 2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-piran]-2-carboxilato de metilo (210 mg, 0,8 mmol) e hidróxido de litio (201 mg, 8,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 2 h a 25 ºC. El disolvente orgánico se redujo la presión y la fase acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 2',4',5',6'-tetrahidro-5H-espiro[furo[3,4-d]pirimidina-7,3'- piran]-2-carboxílico en bruto (180 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



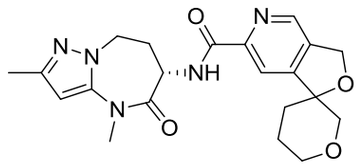
Etapa 7:

N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H- furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 160** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida (7,7 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,34 – 4,24 (m, 2H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 5H), 2,07 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,77 – 1,73 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,580 min; *m/z* = 413,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,580 min, ESI+ encontrado [M+H] = 413,1.

Ejemplo 545



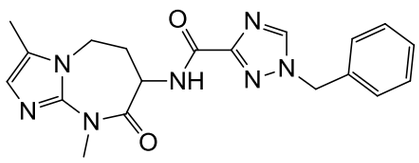
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[3H- furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 158** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/ácido clorhídrico al 0,05 % en agua) para dar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[3H-furo[3,4-c]piridina-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxamida (15,5 mg, 18 %). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,24 –5,15 (m, 2H), 4,59 – 4,54 (m, 1H), 4,36 – 4,19 (m, 2H), 3,87 – 3,61 (m, 4H), 3,34 (s,3H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 4H), 2,07 – 1,89 (m, 3H), 1,78 – 1,70 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,887 min; *m/z* = 412,2 $(M+H)^+$.

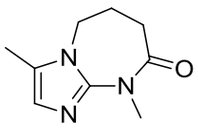
CL-EM (acetonitrilo del 10 % al 80 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,887 min, ESI+ encontrado [M+H] = 412,2.

Ejemplo 546

Método WX 095

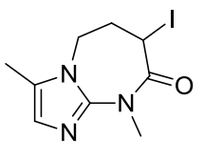


1-bencil-N-(3,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1,2,4- triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

Una mezcla de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (500 mg, 4,01 mmol), 3-cloro-9-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (400 mg, 2 mmol), bis(1-adamantil)-butil-fosfano (36 mg, 0,10 mmol) y carbonato potásico (831 mg, 6,01 mmol) en tolueno (3 ml) y agua (1 ml) se calentó a 110 ºC durante 2 h en condiciones de microondas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar 3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (80 mg, 22 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.

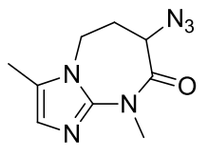


Etapa 2: 7-yodo-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

A una solución de 3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona (40 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió N1,N1,N3,N3-tetrametilpropano-1,3-diamina (155 mg, 1,37 mmol) y yodotrimetilsilano (268 mg, 1,34 mmol) a -15 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -15 ºC durante 2 h y se añadió yodo (170 mg, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a -15 ºC durante otras 2 h y se inactivó mediante la adición de sulfito de sodio acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas

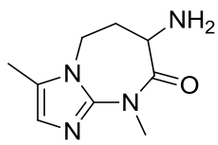
se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar 7-yodo-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona (40 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro, que se usa tal cual en la siguiente etapa. CL-EM T_R = 1,491 min; m/z = 306,1 $(M+H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,491 ESI+ encontrado [M+H] =306,1



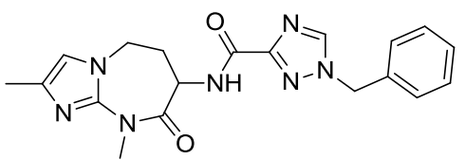
Etapa 3: 7-azido-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

Una mezcla de 7-yodo-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona (40 mg, 0,13 mmol) y azida sódica (70 mg, 1,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R_f = 0,6) para dar 7-azido-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona (20 mg, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona

Una mezcla de 7-azido-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (20 mg, 0,09 mmol) y Pd/C (10 %, 96 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) durante 5 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a][1,3]diazepin-8(9H)-ona (10 mg, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usa tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

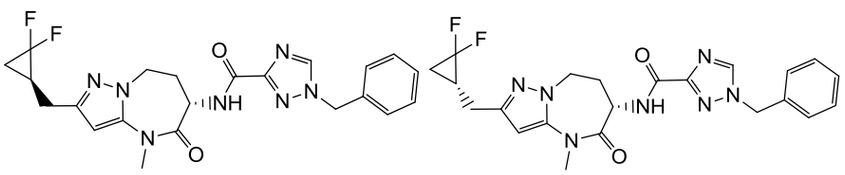
1-bencil-N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (10 mg, 0,05 mmol), 7-amino-3,9-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-8-ona (10 mg, 0,05 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (10 mg, 0,05 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 13 % al 43 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-bencil-N-(3,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (3,9 mg, 19 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 4H). CL-EM T_R = 1,792 min, *m/z* = 380,1 $[M + H]^+$.

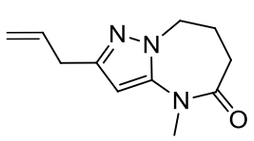
CL-EM (acetonitrilo del 0 % al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,792 min, ESI+ encontrado [M+H] = 380,1.

Ejemplos 547 y 548

Método WX 084



1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1S)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1R)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

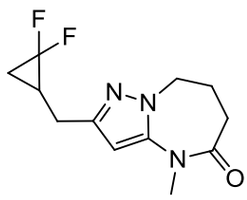


Etapa 1: 2-alil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Una mezcla de dicloruro de 1,1’-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (4,2 g, 5,74 mmol), fluoruro de cesio (26,14 g, 172,1 mmol), éster de pinacol del ácido alilborónico (14,46 g,

86,07 mmol), 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-6h-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (14,0 g, 53,4 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se agitó a 70 ºC en atmósfera de nitrógeno durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metanol del 0 % al 1 % en diclorometano) para dar 2-alil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-5-ona (6,55 g, 60 %). CL-EM T_R = 0,63 min, m/z = 205,8 $[M + H]^+$

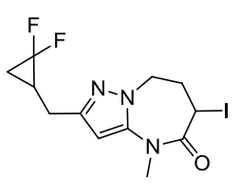
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,63 min, ESI+ encontrado [M+H] = 205,8.



Etapa 2: 2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3] diazepin-5(6H)-ona

Una mezcla de 2-alil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (5,0 g, 24,4 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (235 mg, 0,7 mmol) y [bromo(difluoro)metil]-trimetil-silano (24,7 g, 121,8 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 110 ºC durante 5 h en un tubo sellado. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, metilo del 0 % al 3 % en diclorometano) para dar 2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (3,3 g, 53 %) en forma de un aceite de color pardo. CL-EM TR = 0,63 min, m/z = 255,9 [M + H]+.

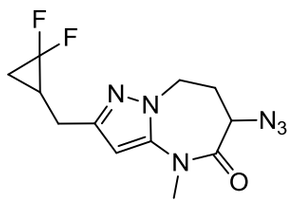
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,63 min, ESI+ encontrado [M+H] = 255,9.



Etapa 3: 2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1,3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (3,4 g, 13,32 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió N1,N1,N3,N3-tetrametilpropano-1,3-diamina (20,82 g, 159,84 mmol) y yodotrimetilsilano (32,0 g, 159,84 mmol) a -15 ºC. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 1,5 h y yodo (20,28 g, 79,92 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se agitó durante otras 3 h y después se inactivó mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso al 5 % (200 ml). La solución se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar 2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (2,2 g, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM TR = 0,67 min, m/z = 381,9 [M + H]+.

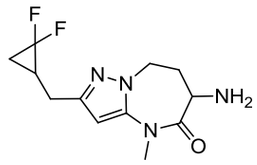
CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,67 min, ESI+ encontrado [M+H] = 381,9.



Etapa 4: 6-azido-2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

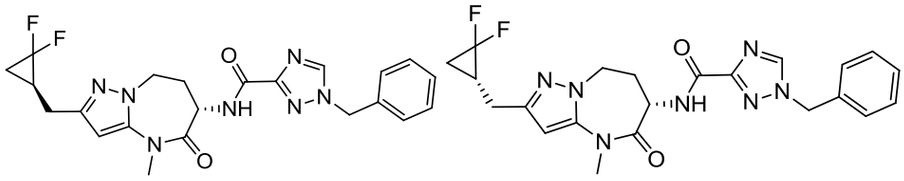
Una mezcla de 2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (2,2 g, 5,77 mmol) y azida sódica (0,56 g, 8,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 - 200, acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) para dar 6-azido-2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (1,5 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM TR = 0,66 min, m/z = 296,9 [M + H]+.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,66 min, ESI+ encontrado [M+H] = 296,9.



Etapa 5: 6-amino-2-((2,2-difluorociclopropil)metil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Una solución de 6-azido-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (1,5 g, 5,06 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió agua (10 ml) y trifenilfosfina unida a polímero al 80 % (6,0 g, 18,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 % al 20 % en diclorometano) para dar 6-amino-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (1,0 g, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM TR = 0,54 min, m/z = 270,8 [M + H]+. CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,54 min, ESI+ encontrado [M+H] = 270,8.



Etapa 6:

1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1S)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1R)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (150 mg, 0,56 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (112 mg, 0,83 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (112 mg, 0,56 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (106 mg, 0,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 33 % al 63 %,

hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-bencil-N-[2-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (110 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. El racemato se separó por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1S)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,169 min) (9,1 mg, 8,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,48 – 7,20 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,57 – 4,53 (m, 1H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,95 – 2,65 (m, 3H), 2,40 – 2,20 (m, 1H), 2,05 – 1,80 (m, 1H), 1,65 – 1,45 (m, 1H), 1,25 – 1,10 (m, 1H). CL-EM TR = 0,684 min, m/z = 456,0 $(M + H)^+$.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,684 min, ESI+ encontrado [M+H] = 456,0.

1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1R)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,225 min) (8,9 mg, 8,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) 8,59 (s, 1H), 7,48 – 7,20 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,57 – 4,53 (m, 1H), 4,37 – 4,35 (m, 1H), 4,28 – 4,23 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,95 – 2,65 (m, 3H), 2,40 – 2,20 (m, 1H), 2,05 – 1,80 (m, 1H), 1,65 – 1,45 (m, 1H), 1,25 – 1,10 (m, 1H).

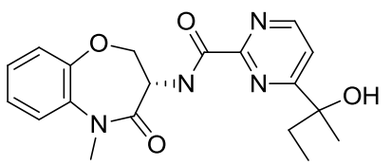
CL-EM TR = 0,694 min, m/z = 456,1 [M + H]+.

CL-EM (acetonitrilo del 5 % al 95 % en agua + ácido trifluoacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,694 min, ESI+ encontrado [M+H] = 456,1.

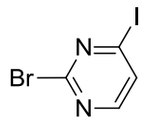
Condiciones de SFC: Método: Columna: Chiralpak AY-3, 150 x 4,6 mm de D. I., 3 um Fase móvil: etanol al 50 % (DEA al 0,05 %) en CO2 Caudal: 2,0 ml/min Longitud de onda: 220 nm.

Ejemplo 549

Método WX 173

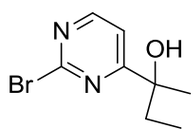


4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] pirimidin-2-carboxamida



Etapa 1: 2-bromo-4-yodopirimidina

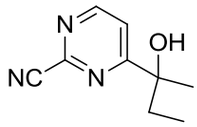
A una solución de cloro-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidil)magnesio (1,5 M en tetrahedron, 39,0 ml, 58,1 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) se le añadió 2-bromopirimidina (8,4 g, 52,8 mmol) a -55 ºC durante 20 min. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a -55 ºC y se le añadió lentamente dicloruro de cinc (1 M en tetrahedron, 58,0 ml, 58,0 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 25 ºC y se añadió gota a gota una solución de yodo (20,1 g, 79,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó durante 45 min y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (50 ml) y tiosulfato sódico saturado (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, éter de petróleo del 0 al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar 2-bromo-4-yodopirimidina (4,0 g, 27 %) en forma de un sólido de color blanco.



Etapa 2: 2-(2-bromopirimidin-4-il)butan-2-ol

A una solución de metil etil cetona (2,0 g, 28,08 mmol) y 2-bromo-4-yodo-pirimidina (4,0 g, 14,04 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (1,0 M en tetrahedron, 16,2 ml, 16,2 mmol) a -60 ºC. La mezcla se agitó a -60 ºC durante 1 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, éter de petróleo del 0 al 20 % en acetato de etilo) para dar el producto 2-(2-bromopirimidin-4-il)butan-2-ol (1,0 g, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CL-EM = 2,45 min, m/z = 231,0 $(M+H)^+$.

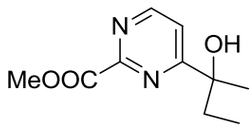
CLEM (acetonitrilo al 0–30 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 4,0 min) tiempo de retención 2,45/min, IEN+ [M+H] encontrado = 231,0



Etapa 3: 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)pirimidin-2-carbonitrilo

A una solución de 2-(2-bromopirimidin-4-il)butan-2-ol (1,0 g, 4,00 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadió 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (243 mg, 2,16 mmol) y cianuro sódico (400 mg, 8,16 mmol) en agua (2,5 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, éter de petróleo del 0 al 30 % en acetato de etilo) para proporcionar 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)pirimidin-2-carbonitrilo (600 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CL-EM = 1,48 min, m/z = 178,0 $(M+H)^+$.

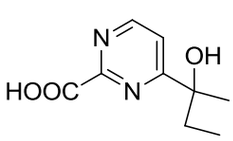
CLEM (acetonitrilo al 0 – 30 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 4 min) tiempo de retención 1,48/min, IEN+ [M+H] encontrado = 178,0



Etapa 4: 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)pirimidin-2-carboxilato

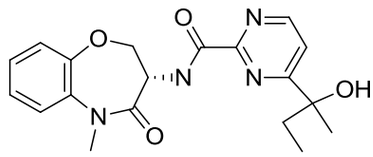
Una solución de 4-(1-hidroxiciclobutil)pirimidin-2-carbonitrilo (600 mg, 3,39 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl (1 M en metanol, 6,77 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, F_R = 0,3) para proporcionar 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)pirimidin-2-carboxilato (300 mg, 42 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CL-EM = 2,10 min, m/z = 211,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 0 – 30 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 4 min) tiempo de retención 2,10/min, IEN+ [M+H] encontrado = 211,0.



Etapa 5: ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)pirimidin-2-carboxílico

Una mezcla de 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)pirimidin-2-carboxilato (50 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de litio (29 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante la adición de HCl 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)pirimidin-2-carboxílico en bruto (30 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

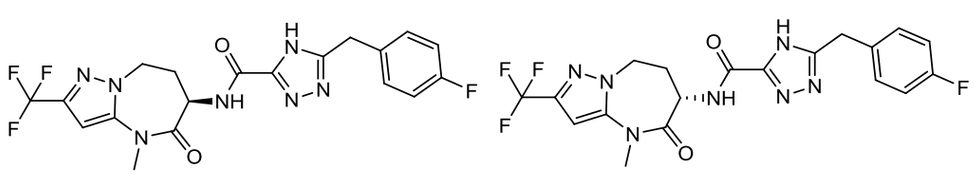


Etapa 6: 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirimidin-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (29 mg, 0,15 mmol), ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)pirimidin-2-carboxílico (30 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (35 mg, 0,18 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 18 % al 48 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] pirimidin-2-carboxamida (27 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 0,81 – 0,77 (m, 3H). T_R de CLEM = 1,971 min; *m/z* = 371,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo al 0-60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,971 min, IEN+ [M+H] encontrado = 371,2.

Ejemplo 550



5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 011**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 5-1-(4-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, Tiempo de retención = 3,822 min) (14 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,07 - 7,03 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,126 min, *m/z* = 452,1 $(M+H)^+$.

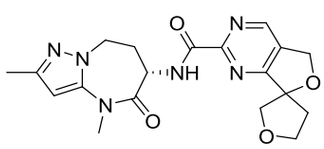
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,126 min, IEN+ [M+H] encontrado = 452,1.

5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, Tiempo de retención = 3,495 min) (16 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,07 – 7,03 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 2H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,128 min, *m/z* = 452,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,128 min, IEN+ [M+H] encontrado = 452,1.

Condiciones de SFC: Columna Chiralpak AS-H 250×4,6 mm de D.I., 5 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,0 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de la columna: 35 ºC

Ejemplo 551

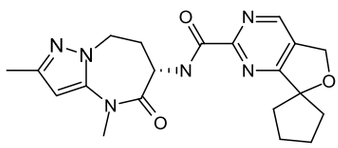


N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H- furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 162** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 6 % al 36 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo [3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida (60 mg, 64 %). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,18 – 4,00 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 5H). T_R de CL-EM = 1,146 min, *m/z* = 399,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,146 min, IEN+ [M+H] encontrado = 399,2.

Ejemplo 552

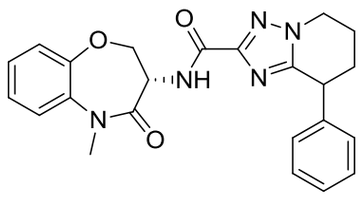


N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H- furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentan]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 164** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 17 % al 47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo [3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentan]-2-carboxamida (42,9 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,59 – 4,57 (m, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,31 – 2,25 (m, 4H), 2,13 – 1,99 (m, 4H), 1,94 – 1,91 (m, 4H). T_R de CL-EM = 1,850 min, m/z = 397,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,850 min, IEN+ [M+H] encontrado = 397,2.

Ejemplo 553



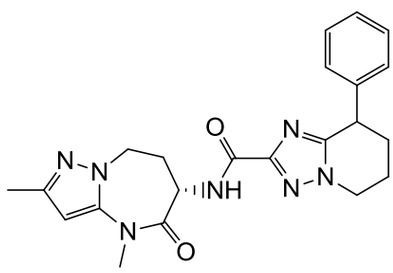
8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro - [1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 119** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por PR-HPLC (acetonitrilo del 32 % al 62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4] triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (4 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 6H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,40 – 4,32 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 2,24 – 2,03 (m, 3H). T_R de CLEM = 0,831 min, *m/z* = 418,0 $[M + H]^+$.

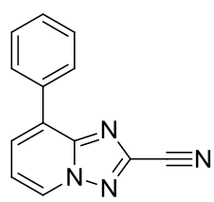
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 0,831 min, IEN+ [M+H] encontrado = 418,0

Ejemplo 554

Método WX 119



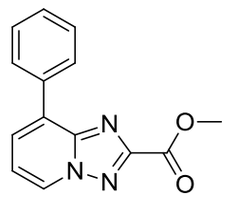
8-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida



Etapa 1: 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carbonitrilo

A una mezcla de 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (500 mg, 2,38 mmol) y cianuro de cobre (234 mg, 2,62 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió nitrito de isopentilo (0,45 ml, 3,33 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min y después se calentó a 80 ºC durante 4 h. Después de enfriar a 0 ºC, a la mezcla se le añadieron hidróxido sódico acuoso (2 N, 8 ml), bicarbonato sódico saturado (120 ml) y diclorometano (150 ml). La mezcla se filtró y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carbonitrilo (50 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 1,053 min, *m/z* = 221,1 $[M + H]^+$.

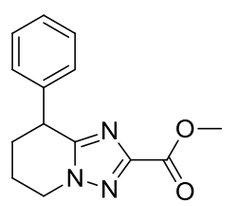
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,053 min, IEN+ [M+H] encontrado = 221,1



Etapa 2: 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo

Una solución de 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carbonitrilo (50 mg, 0,22 mmol) en HCl (2 N en metanol, 4,0 ml, 8,0 mmol) se agitó a 20 ºC durante 20 h y se concentró a presión reducida para dar 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo en bruto (30 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 0.778 & 0,844 min, *m/z* = 253,9 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,778 min, IEN+ [M+H] encontrado = 253,9; tiempo de retención 0,844 min, IEN+ [M+H] encontrado = 253,9



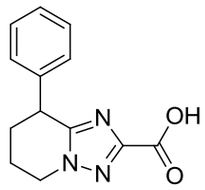
Etapa 3:

8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (30 mg, 0,12 mmol) y Pd/C (10 %, 126 mg, 0,12 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó (0,34

MPa) durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo en bruto (20 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 0,729 min, *m/z* = 257,9 $[M + H]^+$.

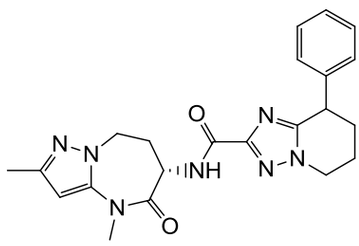
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,729 min, IEN+ [M+H] encontrado = 257,9



Etapa 4:

ácido 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico

Una mezcla de 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a] piridin-2-carboxilato de metilo (20 mg, 0,08 mmol) e hidróxido de litio hidrato (16 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 4 h. La solución se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo [1,5-a]piridin-2-carboxílico en bruto (10 mg, 53 %), usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

8-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida

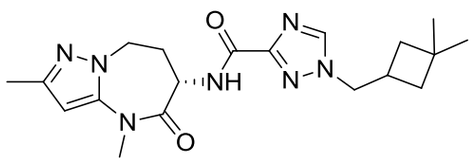
Una mezcla de ácido 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico (10 mg, 0,04 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,05 mmol), (6s)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6 h-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (9 mg, 0,05 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (9 mg, 0,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 36 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar

8-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8- tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (4,5 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 – 7,23 (m, 3H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 4,38 – 4,12 (m, 5H), 3,34 – 3,31 (m, 3H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 2,31 – 1,99 (m, 7H). T_R de CLEM = 0,769 min, *m/z* = 420,1 $[M + H]^+$.

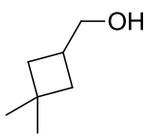
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,769 min, IEN+ [M+H] encontrado = 420,1

Ejemplo 555

Método WX 056

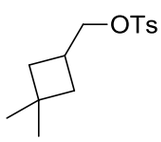


1-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (3,3-dimetilciclobutil)metanol

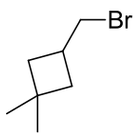
A una solución de ácido 3,3-dimetilciclobutanocarboxílico (300 mg, 2,34 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (178 mg, 4,68 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de agua (0,1 ml), sódico hidróxido acuoso al 15 % (0,1 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3,3-dimetilciclobutil)metanol en bruto (100 mg, 86 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de (3,3-dimetilciclobutil)metilo

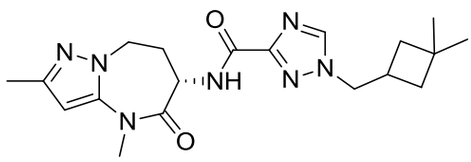
A una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (521 mg, 2,73 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron (3,3-dimetilciclobutil)metanol (260 mg, 2,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (556 mg, 4,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC

durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (3,3-dimetilciclobutil)metilo (350 mg, 57 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 3-(bromometil)-1,1-dimetilciclobutano

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (3,3-dimetilciclobutil)metilo (350 mg, 1,30 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromuro de litio (566 mg, 6,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar 3-(bromometil)-1,1-dimetilciclobutano en bruto (150 mg, 65 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4:

1-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

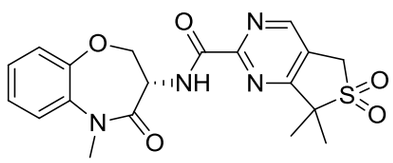
Una mezcla de 3-(bromometil)-1,1-dimetil-ciclobutano (37 mg, 0,21 mmol), N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (72 mg, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 40-70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (17,2 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 4H), 1,87 –

1,82 (m, 2H), 1,67 – 1,61 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,810 min; *m/z* = 386,1 $(M+H)^+$.

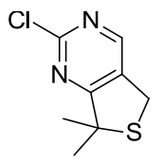
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,810 min, IEN+ [M+H] encontrado = 386,1.

Ejemplo 556

Método WX 169

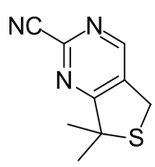


7,7-dimetil-6,6-dioxo-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-tieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Etapa 1: 2-cloro-7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina

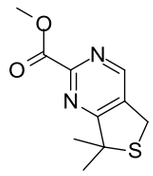
Una mezcla de 2,4-dicloro-7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (1,0 g, 4,25 mmol) y cinc (834 mg, 12,76 mmol) en agua (20 ml) se calentó a 100 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar 2-cloro-7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (400 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,69 (s, 6H).



Etapa 2: 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo

A una solución de 2-cloro-7,7-dimetil-5H-tieno[3,4-d]pirimidina (250 mg, 1,25 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y agua (10 ml) se le añadieron cianuro sódico (122 mg, 2,49 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (28 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción

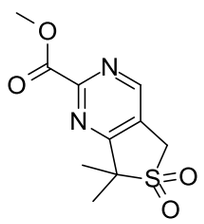
se agitó a 30 ºC durante 12 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 7,7-dimetil-5H-tieno[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo (150 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.



Etapa 3: 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo

A una solución de 7,7-dimetil-5H-tieno[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo (110 mg, 0,58 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl (4 N en metanol, 5 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 – 200, acetato de etilo del 0 % al 60 % en éter de petróleo) para dar 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (120 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 0,600 min, *m/z* = 224,9 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo al 5- 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,600 min, ESI+ encontrado $[M + H]^+$ = 224,9



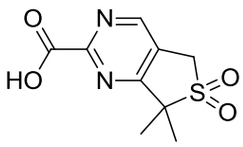
Etapa 4:

6,6-dióxido de 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de oxone (658 mg, 1,07 mmol) y 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h y se inactivó mediante la adición de hidrogenosulfito sódico saturado (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 – 200, acetato de etilo del 0 % al 60 % en éter de petróleo)

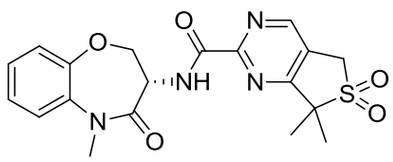
para dar 6,6-dióxido de 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (120 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 1,226 min, *m/z* = 257,1$[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo al 0 - 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,226 min, ESI+ encontrado $[M + H]^+$ = 257,1



Etapa 5: 6,6-dióxido del ácido 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico

Una mezcla de 6,6-dióxido de 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (30 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de litio (61 mg, 21,9 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). La solución resultante se concentró a sequedad a presión reducida para dar 6,6-dióxido del ácido 7,7-dimetil-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico en bruto (28 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



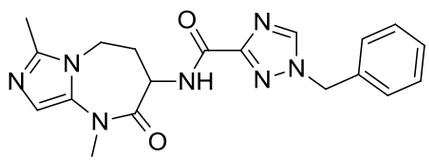
Etapa 6:
7,7-dimetil-6,6-dioxo-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-tieno [3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (22 mg, 0,12 mmol), ácido 7,7-dimetil-6,6-dioxo-5H-tieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (28 mg, 0,12 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (17 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (24 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 28 % al 58 %/hidróxido de amonio al 0,1 % en agua) para dar 7,7-dimetil-6,6-dioxo-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-tieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (7 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 3H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,87 – 4,86 (m, 2H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,68 (s, 6H). T_R de CLEM = 1,543 min; *m/z* = 417,1 $(M+H)^+$.

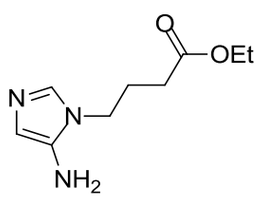
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,543 min, IEN+ [M+H] encontrado = 417,1.

Ejemplo 557

Método WX 085

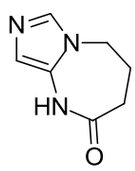


1-bencil-N-(1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida



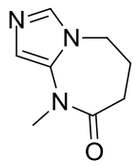
Etapa 1: 4-(5-amino-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo

Una solución en mezcla de 4-(5-nitroimidazol-1-il)butanoato de etilo (13,0 g, 57,21 mmol) y Pd/C (10 %, 5,0 g, 4,7 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se hidrogenó (0,17 MPa) durante 15 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-aminoimidazol-1-il)butanoato de etilo en bruto (10 g, 88 %) en forma de un aceite de color negro, usado tal cual en la siguiente etapa.



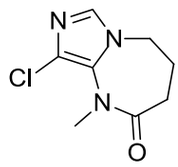
Etapa 2: 4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

Una mezcla de 4-(5-aminoimidazol-1-il)butanoato de etilo (10,0 g, 50,7 mmol) y 2-metilpropan-2-olato potásico (11,38 g, 101,4 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 1,3,4,5-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3] diazepin-2-ona (8,0 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



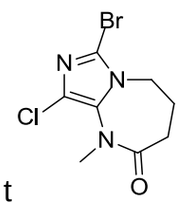
Etapa 3: 1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 1,3,4,5-tetrahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (3,0 g, 19,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron carbonato de cesio (6,5 g, 19,85 mmol) y yodometano (2,8 g, 19,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 1-metil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (2,5 g, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 9-cloro-1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 1-metil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (1,0 g, 6,05 mmol) en cloroformo (20 ml) se le añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,73 g, 5,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 9-cloro-1-metil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (1,0 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



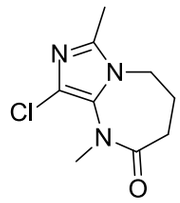
t

Etapa 5:

7-bromo-9-cloro-1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

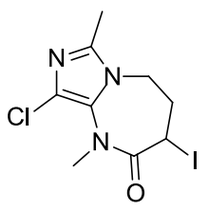
A una solución de 9-cloro-1-metil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (500 mg, 2,5 mmol) en cloroformo (20 ml) se le añadió 1-bromo-2,5-pirrolidindiona (446 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para

proporcionar 7-bromo-9-cloro-1-metil-4,5-dihidro -3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (650 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6: 9-cloro-1,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

Una mezcla de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (496 mg, 3,95 mmol), carbonato de cesio (1287 mg, 3,95 mmol), $PdCl_2$(dppf) (144 mg, 0,20 mmol) y 7-bromo-9-cloro-1-metil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (550 mg, 1,97 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a 110 ºC durante 4 h con protección en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 9-cloro-1,7-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (300 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

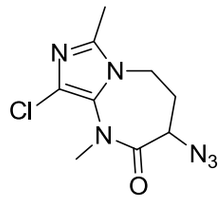


Etapa 7: 9-cloro-3-yodo-1,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 9-cloro-1,7-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (250 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron N1,N1,N3,N3-tetrametilpropan-1,3-diamina (816 mg, 7,02 mmol) y yodotrimetilsilano (1,4 g, 7,02 mmol) a -15 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -15 ºC durante 2 h y se añadió yodo (3,56 g, 14,04 mmol). La mezcla se agitó a -15 ºC durante 2 h más y después se inactivó mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso al 5 % (10 ml). La solución se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar

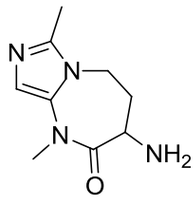
9-cloro-3-yodo-1,7-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (300 mg, 75 %) en forma de un sólido incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 8:

3-azido-9-cloro-1,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

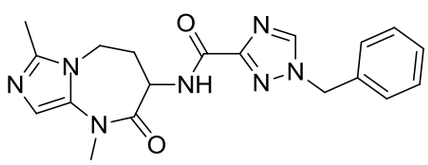
Una mezcla de 9-cloro-3-yodo-1,7-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-2-ona (300 mg, 0,88 mmol) y azida sódica (500 mg, 7,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se vertió en agua enfriada con hielo (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, F_R = 0,6) para proporcionar 3-azido-9-cloro-1,7-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (250 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 9:

3-amino-1,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

Una mezcla de 3-azido-9-cloro-1,7-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-2-ona (50 mg, 0,20 mmol) y Pd/C (10 %, 208 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) durante 5 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1,7-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (10 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 10:

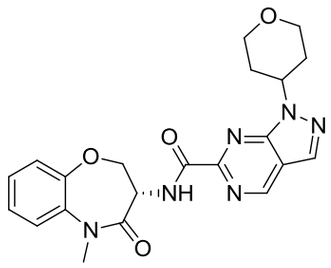
1-bencil-N-(1,7-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (10,0 mg, 0,05 mmol) 3-amino-1,7-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (10,0 mg, 0,05 mmol), 1-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (7,0 mg, 0,05 mmol) y clorhidrato de 3-(etildiazenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (9,9 mg, 0,050 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 13 % al 43 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (6,9 mg, 37 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,49 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,32 (m, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 3,73 – 3,71 (m, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 3H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 – 2,20 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,705 min, m/z = 380,2 $(M + H)^+$.

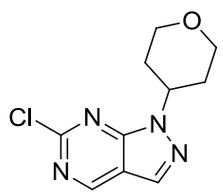
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1.705 IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 558

Método WX 151



N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

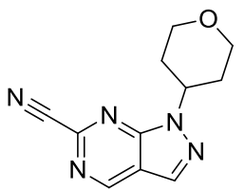


Etapa 1: 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Una mezcla de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2,0 g, 12,9 mmol), carbonato de cesio (8,4 g, 25,9 mmol), 4-bromotetrahidro-2H-pirano (3,2 g, 19,4 mmol) y yoduro sódico (193 mg, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se calentó a 50 ºC durante 20 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se

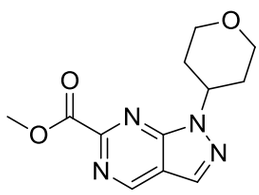
purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 1,024 min; *m/z* = 239,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,024 min, IEN+ [M+H] encontrado = 239,1.



Etapa 2: 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo

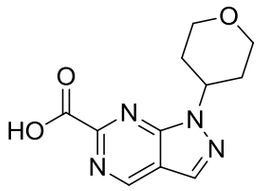
A una solución de 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300 mg, 1,26 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadieron 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (14 mg, 0,13 mmol) y cianuro sódico (180 mg, 3,67 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para dar 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-carbonitrilo (100 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

A una solución de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo (100 mg, 0,44 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl (4 N en metanol, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 20 h y a 50 ºC durante 3 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida para dar 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en bruto (100 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 0,930 min; *m/z* = 263,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,930 min, IEN+ [M+H] encontrado = 263,2.

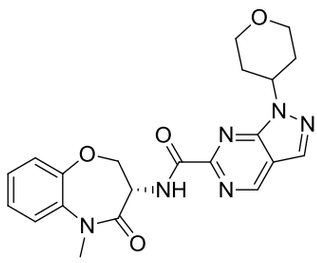


Etapa 4:

ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico

Una mezcla de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,38 mmol) e hidróxido de litio hidrato (80 mg, 1,91 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y la fase acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico en bruto (60 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 0,788 min; *m/z* = 249,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,788 min, IEN+ [M+H] encontrado = 249,2.



Etapa 5:

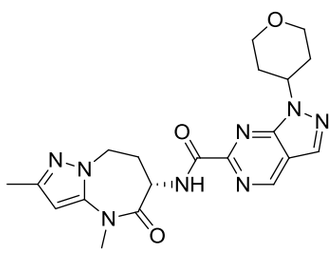
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (33 mg, 0,17 mmol), ácido 1-tetrahidropiran-4-ilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico (30 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (36 mg, 0,19 mmol) y 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (25 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo [3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (37,61 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 9,14 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 5,17 - 5,10 (m, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,94 - 1,91 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,762 min; *m/z* = 423,1 $(M+H)^+$.

CLEM (5 - 95 % acetonitrilo en agua + ácido trifluoroacético al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,762 min, IEN+ [M+H] encontrado = 423,1.

Ejemplo 559



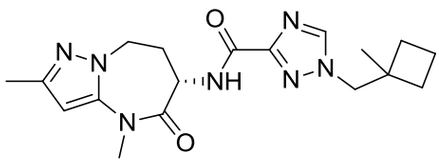
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 149**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 17 % al 47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (38,5 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,19 - 5,15 (m, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,22 - 2,18 (m, 5H), 1,94 - 1,91 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,705 min; *m/z* = 425,1 $(M+H)^+$.

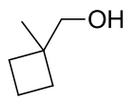
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,792 min, IEN+ [M+H] encontrado = 425,1.

Ejemplo 560

Método WX 057

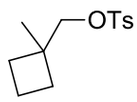


1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



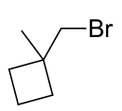
Etapa 1: (1-metilciclobutil)metanol

A una solución de ácido 1-metilciclobutanocarboxílico (300 mg, 2,63 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (249 mg, 6,57 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de agua (1,0 ml) e hidróxido sódico acuoso al 15 % (0,3 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1-metilciclobutil)metanol en bruto (260 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



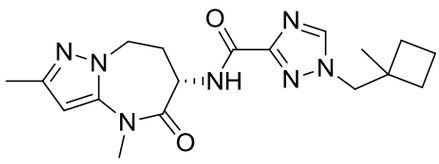
Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de (1-metilciclobutil)metilo

A una solución de 4-dimetilaminopiridina (634 mg, 5,19 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (594 mg, 3,12 mmol) y (1-metilciclobutil)metanol (260 mg, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (1-metilciclobutil)metilo (500 mg, 76 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 1-(bromometil)-1-metilciclobutano

Una mezcla de bromuro de litio (598 mg, 6,88 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (1-metilciclobutil)metilo (350 mg, 1,38 mmol) en acetona (15 ml) se calentó a 70 ºC durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 1-(bromometil)-1-metil-ciclobutano en bruto (120 mg, 54 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



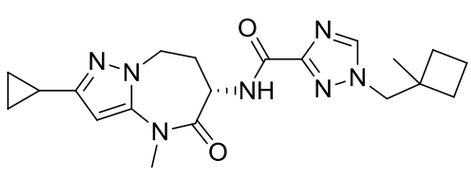
Etapa 4:

1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol), 1-(bromometil)-1-metil-ciclobutano (25 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (43 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (7,5 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,91 – 2,87 (m, 1H), 2,29 – 2,26 (m, 4H), 2,13 – 2,08 (m, 2H), 1,96 – 1,92 (m, 1H), 1,87 – 1,83 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, 2H), 1,10 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,637 min; *m/z* = 372,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,637 min, IEN+ [M+H] encontrado = 372,0.

Ejemplo 561



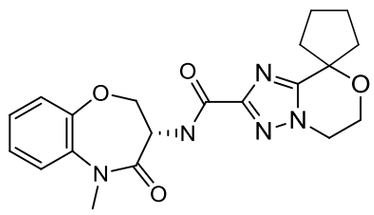
1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 057**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (12 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,28 – 2,24 (m, 1H), 2,12 – 2,08 (m, 2H), 1,95 – 1,90 (m, 3H), 1,77 – 1,73 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,95 – 0,93 (m, 2H), 0,74 – 0,72 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,727 min; *m/z* = 398,0 $(M+H)^+$.

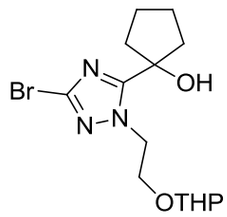
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,727 min, IEN+ [M+H] encontrado = 398,0.

Ejemplo 562

Método WX 136



N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxamida

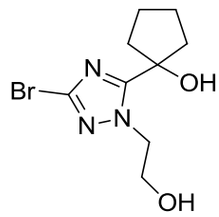


Etapa 1: 1-[5-bromo-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-il]ciclopentanol

A una solución de 3,5-dibromo-1-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol (2 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butil·litio (2,5 M en hexanos, 2,6 ml, 6,5 mmol) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se añadió gota a gota una solución de ciclopentanona (1,2 g, 14,3 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-[5-bromo-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-il]ciclopentanol (1,5 g, 72 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 0,790 min, m/z = 361,8 $(M+H)^+$.

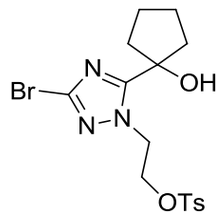
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,790 min, IEN+ [M+H] encontrado = 361,8



Etapa 2: 1-[5-bromo-2-(2-hidroxietil)-1,2,4-triazol-3-il]ciclopentanol

A una solución de 1-[5-bromo-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-il]ciclopentanol (200 mg, 0,56 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (191 mg, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[5-bromo-2-(2-hidroxietil)-1,2,4-triazol-3-il]ciclopentanol en bruto (250 mg, 110 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 0,423 min, m/z = 275,9 $(M+H)^+$.

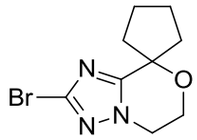
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,423 min, IEN+ [M+H] encontrado = 275,9



Etapa 3:

4-metilbencenosulfonato de 2-[3-bromo-5-(1-hidroxiciclopentil)-1,2,4-triazol-1-il]etilo

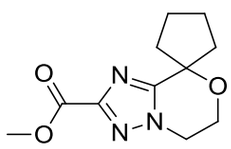
Una mezcla de 1-[5-bromo-2-(2-hidroxietil)-1,2,4-triazol-3-il]ciclopentanol (250 mg, 0,91 mmol), 4-dimetilaminopiridina (11 mg, 0,09 mmol), trimetilamina (0,63 ml, 4,53 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (190 mg, 1 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 19 ºC durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3, F_R = 0,6) para dar 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-bromo-5-(1-hidroxiciclopentil)-1,2,4-triazol-1-il]etilo (180 mg, 46 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 2-bromoespiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentano]

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-bromo-5-(1-hidroxiciclopentil)-1,2,4-triazol-1-il]etilo (180 mg, 0,420 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 N en tetrahedron, 0,84 ml, 0,84 mmol) a -70 ºC. La mezcla se agitó a -70 ºC durante 1 h y después se dejó calentar a 20 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (33 % acetato de etilo en éter de petróleo, F_R = 0,5) para proporcionar 2-bromoespiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo [5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentano] (70 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 0,646 min, m/z = 257,7 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,646 min, IEN+ [M+H] encontrado = 257,7



Etapa 5:

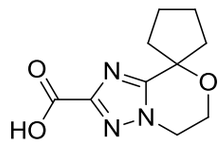
espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-bromoespiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4] oxazin-8,1'-ciclopentano] (60 mg, 0,23 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (17 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 2,32 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 70 ºC en atmósfera de CO (0,24 MPa) durante 20 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2, F_R = 0,3) para proporcionar

espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxilato de metilo (52 mg, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz,

CD_3OD) δ 4,30 - 4,25 (m, 2 H), 4,16 - 4,10 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,19 - 2,07 (m, 4 H) 1,95 - 1,84 (m, 4 H). T_R de CLEM = 0,602 min, m/z = 237,8 $(M+H)^+$.

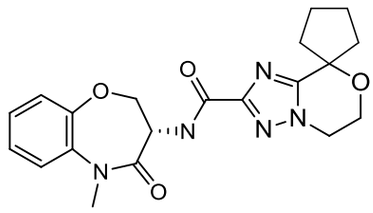
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 0,602 min, IEN+ [M+H] encontrado = 237,8



Etapa 6: ácido espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxílico

Una mezcla de espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4] oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxilato de metilo (52 mg, 0,22 mmol) e hidróxido de litio (16 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 18 ºC durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 3 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4] oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxílico en bruto (48 mg, 98 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 0,514 min, m/z = 223,8 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,514 min, IEN+ [M+H] encontrado = 223,8



Etapa 7:

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidro-[1.2.4] triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxamida

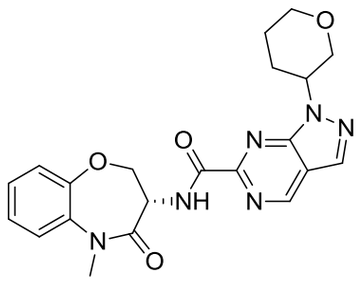
Una mezcla de ácido espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4] oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxílico (24 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33 mg, 0,22 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (21 mg, 0,11 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (29 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 40 % al 70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidro-[1.2.4] triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxamida (24,2 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,32 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 5,02 – 5,00 (m, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 1H), 4,45 – 4,41 (m, 1H), 4,27 – 4,25 (m, 2H), 4,13 – 4,11 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,16 – 2,14 (m, 4H), 1,91 – 1,90 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,807 min, m/z = 398,1 $(M+H)^+$.

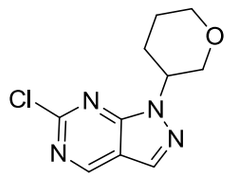
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,807 min, IEN+ [M+H] encontrado = 398,1

Ejemplo 563

Método WX 146



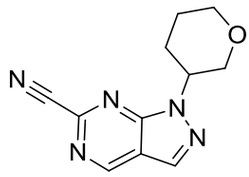
N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida



Etapa 1: 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

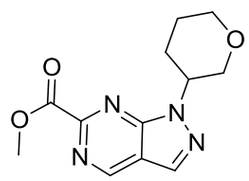
A una solución de 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,0 g, 6,47 mmol), trifenilfosfina (2,5 g, 9,7 mmol) y tetrahidro-2 h-piran-3-ol (661 mg, 6,47 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 g, 9,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,5 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 1,07 min, m/z = 239,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 1,07 min, IEN+ [M+H] encontrado = 239,2.



Etapa 2: 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo

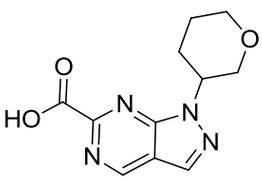
A una solución de 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (500 mg, 2,09 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se le añadió cianuro sódico (205 mg, 4,19 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó a 40 ºC durante 3 h y se diluyó con agua (100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo (120 mg, 25 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

A una solución de 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo (120 mg, 0,52 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl (4 N en metanol, 3 ml). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 24 h y se concentró a presión reducida para dar 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (110 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 0,97 min, m/z = 263,3 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,97 min, IEN+ [M+H] encontrado = 263,3.

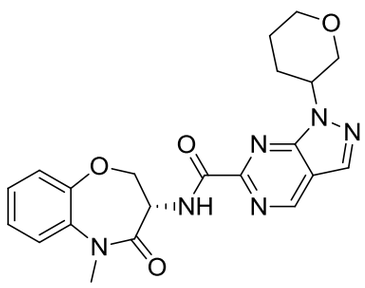


Etapa 4:

ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico

Una mezcla de 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,38 mmol) e hidróxido de litio (46 mg, 1,91 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 4 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 2 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-6-carboxílico en bruto (70 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 0,85 min, m/z = 249,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,85 min, IEN+ [M+H] encontrado = 249,2.



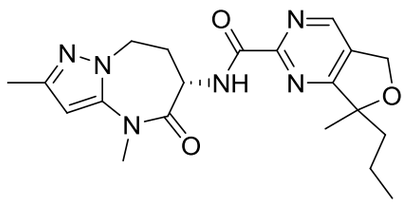
Etapa 5:

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (23 mg, 0,12 mmol), ácido 1-tetrahidropiran-3-ilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico (30 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (35 mg, 0,18 mmol) y 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (25 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 50 % al 80 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (14,0 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 5,17 – 5,11 (m, 2H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 4,58 – 4,40 (m, 1H), 4,15 – 3,85 (m, 3H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,70 min, m/z = 423,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,70 min, IEN+ [M+H] encontrado = 423,0.

Ejemplo 564

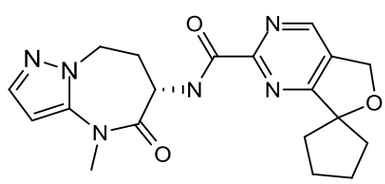


7-metil-7-propil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **WX MÉTODO N**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 26 % al 56 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua), 7-metil-7-propil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (43 mg ,41 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 2H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,31 – 2,25 (m, 4H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 4H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 1,546 min, m/z = 395,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,546 min, IEN+ [M+H] encontrado = 395,2.

Ejemplo 565



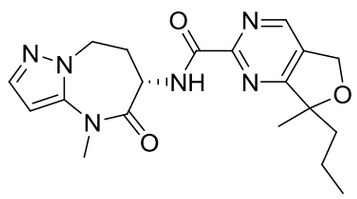
N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 136**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 17 % al 47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentan]-2-carboxamida (35,6 mg, 41 %) en

forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,59 – 4,57 (m, 1H), 4,55 – 4,43 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,33 – 2,28(m, 1H), 2,07 – 2,03 (m, 4H), 1,94 – 1,92 (m, 4H). T_R de CL-EM = 0,720 min, m/z = 383,1 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,720 min, IEN+ [M+H] encontrado = 383,1.

Ejemplo 566

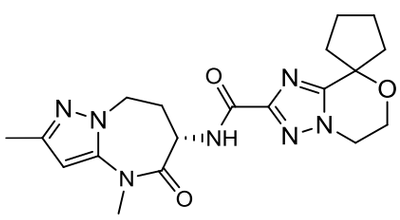


7-metil-7-propil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **WX MÉTODO N**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 19 % a 49 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 7-metil-7-propil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (32,6 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 2H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 4H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 1,473 min, m/z = 385,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,473 min, IEN+ [M+H] encontrado = 385,2.

Ejemplo 567



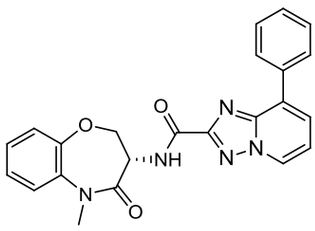
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro [5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 136**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 13 % al 43 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentan]-2-carboxamida (32,9 mg, 77 %), en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 4H), 4,16 – 4,03 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,11 – 1,96 (m, 4H), 1,87 – 1,43 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,724 min, m/z = 400,1 $(M+H)^+$.

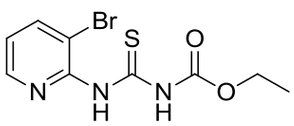
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 0,724 min, IEN+ [M+H] encontrado = 400,1

Ejemplo 568

Método WX 118



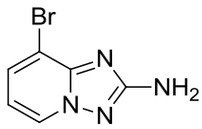
8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida



Etapa 1: N-[(3-bromo-2-piridil)carbamotioil]carbamato de etilo

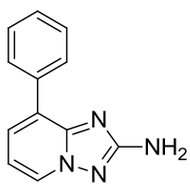
A una solución de 3-bromo-2-piridinamina (10,0 g, 57,8 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (9,1 g, 69,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró en éter, se filtró y se secó para dar N-[(3-bromo-2-piridil)carbamotioil]carbamato de etilo en bruto (10,6 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. T_R de CLEM = 0,728 min, *m/z* = 305,7 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,728 min, IEN+ [M+H] encontrado = 305,7



Etapa 2: 8-bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

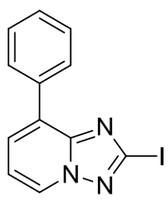
A una solución de N,N-diisopropiletilamina (13,51 g, 104,53 mmol) en metanol (300 ml) y etanol (30 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (12,11 g, 174,27 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 30 min y después se añadió N-[(3-bromo-2-piridil)carbamotioil]carbamato de etilo (10,6 g, 34,85 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentró para dar 8-bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina en bruto (4,1 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Una mezcla de 8-bromo-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (4,1 g, 19,25 mmol), ácido fenilborónico (3,52 g, 28,87 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,22 g, 1,92 mmol) y bicarbonato sódico (4,85 g, 57,73 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) y agua (7 ml) se calentó a 150 ºC durante 10 min en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para proporcionar 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (3,0 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 0,593 min, *m/z* = 210,9 $[M + H]^+$.

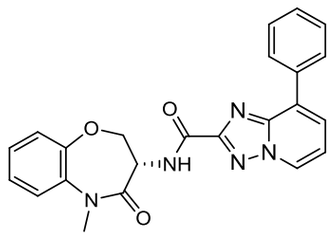
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,593 min, IEN+ [M+H] encontrado = 210,9.



Etapa 4: 2-yodo-8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridina

A una suspensión de 8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (100 mg, 0,48 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (343 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió una solución de yoduro potásico (261 mg, 1,57 mmol) y nitrito sódico (82 mg, 1,19 mmol) en agua (2 ml) a 13 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 13 ºC durante 10 h y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-yodo-8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 0,845 min, *m/z* = 321,8 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,845 min, IEN+ [M+H] encontrado = 321,8



Etapa 5:

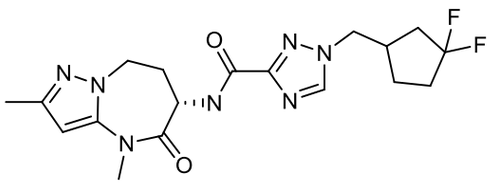
8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a] piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 2-yodo-8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0,09 mmol), (3s)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (18 mg, 0,09 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (8 mg, 0,01 mmol), trietilamina (61 mg, 0,61 mmol) y diacetato de paladio (2 mg, 0,01 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 80 ºC en atmósfera de CO (0,10 MPa) durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RR-HPLC (acetonitrilo del 40 % al 70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a] piridin-2-carboxamida (5,7 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 – 8,77 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 5,12 – 5,04 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,52 – 4,46 (m, 1H), 3,43 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,851 min, *m/z* = 414,1 $[M + H]^+$.

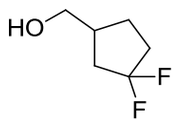
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,851 min, IEN+ [M+H] encontrado = 414,1

Ejemplo 569

Método WX 041

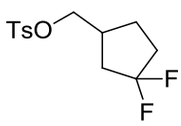


1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (3,3-difluorociclopentil)metanol

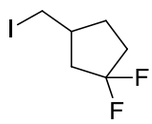
A una mezcla de $LiAlH_4$ (253 mg, 6,66 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió ácido 3,3-difluorociclopentanocarboxílico (500 mg, 3,33 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h y después se inactivó mediante la adición de agua (0,1 ml), NaOH acuoso al 15 % (0,1 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar (3,3-difluorociclopentil)metanol en bruto (320 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclopentil)metilo

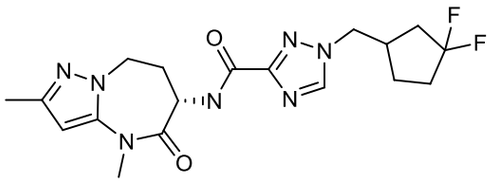
A una solución de (3,3-difluorociclopentil)metanol (300 mg, 2,20 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (323 mg, 2,64 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (504 mg, 2,64 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 18 h y se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo

del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclopentil)metilo (300 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 1,1-difluoro-3-(yodometil)ciclopentano

Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclopentil)metilo (100 mg, 0,34 mmol) y yoduro sódico (154 mg, 1,03 mmol) en acetona (5 ml) se calentó a 40 ºC durante 18 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 1,1-difluoro-3-(yodometil)ciclopentano en bruto (84 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4:

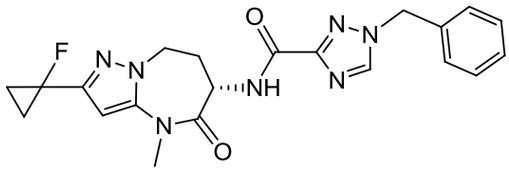
1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 1,1-difluoro-3-(yodometil)ciclopentano (76 mg, 0,31 mmol), N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (45 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (64 mg, 0,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (14 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,59 – 4,51 (m, 2H), 4,31 – 4,27 (m, 2H), 4,26 – 4,18 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,94 – 2,69 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 1,84 (m, 5H), 1,63 – 1,53 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,512 min, *m/z* = 408,2 $(M+H)^+$.

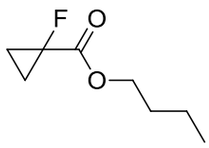
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,512 min, IEN+ [M+H] encontrado = 408,2.

Ejemplo 570

Método WX 083

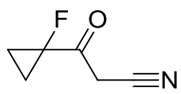


1-bencil-N-(6S)-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



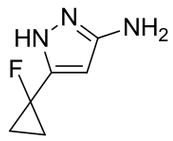
Etapa 1: 1-fluorociclopropanocarboxilato de butilo

A una solución de ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (6,00 g, 57,65 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadieron gota a gota DBU (9,65 g, 63,41 mmol) y 1-yodobutano (11,67 g, 63,41 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 12 h y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 1-fluorociclopropanocarboxilato de butilo en bruto (7,5 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 3-(1-fluorociclopropil)-3-oxopropanonitrilo

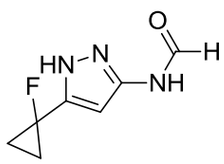
A una solución de acetonitrilo (3,0 ml, 51,5 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió gota a gota n-butil·litio (2,5 M en hexano, 21,0 ml, 51,5 mmol) a -78 ºC. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió 1-fluorociclopropanocarboxilato de butilo (7,5 g, 46,8 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 3-(1-fluorociclopropil)-3-oxopropanonitrilo en bruto (3,7 g, 62 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 5-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-3-amina

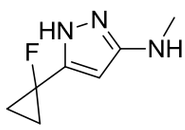
Una mezcla de 3-(1-fluorociclopropil)-3-oxopropanonitrilo (3,7 g, 29,11 mmol) e hidrazina hidrato (50 ml) en propan-2-ol (30 ml) se calentó a 80 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para dar 5-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-3-amina (0,75 g, 18 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,95 min, *m/z* = 142,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 minutos) tiempo de retención 0,95 min, IEN+ [M+H] encontrado = 142,1.



Etapa 4: N-(5-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)formamida

Una mezcla de 5-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-3-amina (750 mg, 5,31 mmol) y ácido fórmico (15 ml) se calentó a 110 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para dar N-[5-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]formamida (600 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,69 (s a, 1H), 10,56 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 1,45 – 1,36 (m, 2H), 1,09 – 1,07 (m, 2H).

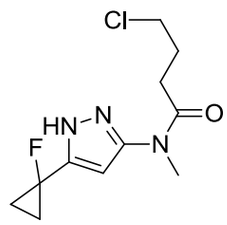


Etapa 5: 5-(1-fluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina

A una solución en agitación de N-[5-(1-fluoociclopropil)-1H-pirazol-3-il]formamida (600 mg, 3,55 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió borano (10 M en Me_2S, 1,8 ml, 18,0 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h a 0 ºC y después se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para obtener 5-(1-fluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina

(380 mg, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 1,44 min, *m/z* = 156,1 $[M + H]^+$.

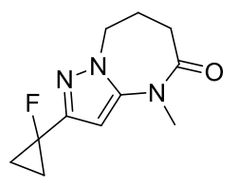
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,44 min, ESI+ encontrado [M+H] = 156,1.



Etapa 6: 4-cloro-N-(5-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il)-N-metilbutanamida

Una mezcla de 5-(1-fluorociclopropil)-N-metil-1H-pirazol-3-amina (380 mg, 2,45 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoílo (2 ml) se calentó a 60 ºC durante 2,5 h y después se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 4-cloro-N-[5-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (450 mg, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,75 min, *m/z* = 259,9 $[M + H]^+$.

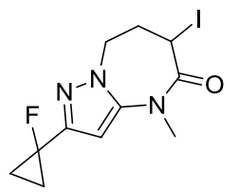
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,75 min, ESI+ encontrado [M+H] = 259,9.



Etapa 7: 2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

Una mezcla de 4-cloro-N-[5-(1-fluorociclopropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (400 mg, 1,54 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8- dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (180 mg, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,09 (s, 1H), 4,19 – 4,15 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 2H), 1,12 – 1,04 (m, 2H).

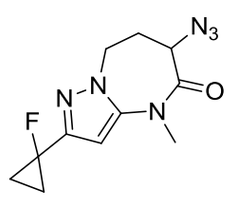


Etapa 8:

2-(1-fluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución en agitación de 2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (180 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadieron *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-tetrametiletan-1,2-diamina (937 mg, 8,06 mmol) y yodotrimetilsilano (1,6 g, 8,06 mmol) a -15 ºC. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 1,5 h y después se añadió yodo (614 mg, 2,42 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h más y después se inactivó mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso al 50 % (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 2-(1-fluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (150 mg, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,13 (s, 1H), 4,58 – 4,54 (m, 1H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 1,39 – 1,32 (m, 2H), 1,12 – 1,02 (m, 2H). T_R de CLEM = 2,07 min, *m/z* = 350,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 2,07 min, IEN+ [M+H] encontrado = 350,0.

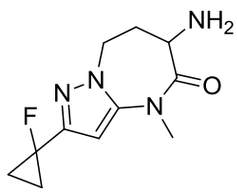


Etapa 9:

6-azido-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin- 5(6H)-ona

Una mezcla de 2-(1-fluorociclopropil)-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (150 mg, 0,43 mmol) y azida sódica (57 mg, 0,87 mmol) en

N,*N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de hipoclorito sódico acuoso al 20 % (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 6-azido-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en bruto (105 mg, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo.



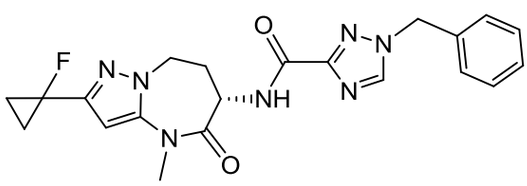
Etapa 10:

6-amino-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de 6-azido-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (60 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió trifenilfosfina unida a polímero al 80 % (357 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 6-amino-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (50 mg, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

T_R de CLEM = 1,48 min, *m/z* = 239,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,48 min, IEN+ [M+H] encontrado = 239,1.



Etapa 11:

1-bencil-N-(6S)-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (51 mg, 0,25 mmol), 6-amino-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-o

na (50 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de *N*,*N*-dimetil-3(metiliminometilentilacetatemino) propan-1-amina (56 mg, 0,31 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (43 mg, 0,31 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 0 % al 40 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se separó por SFC quiral para dar:

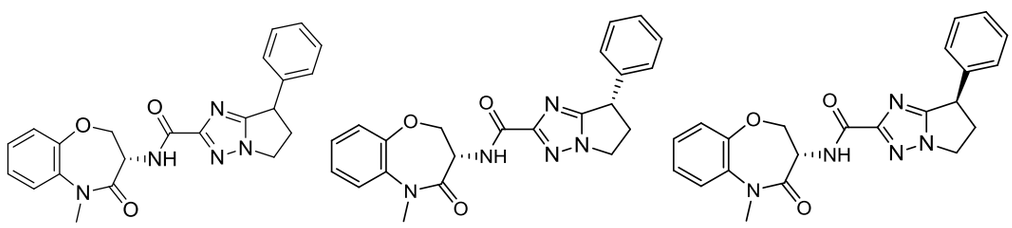
1-bencil-N-(6S)-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 3,77 min) (8 mg, 13 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,56 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,29 – 4,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,42 – 1,34 (m, 2H), 1,18 – 1,07 (m, 2H). T_R de CLEM = 1,672 min, m/z = 424,2 (M + H)+.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,672 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,2

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel AD-3 50 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,4 min, después 5 % de B durante 0,35 min. Caudal: 4,0 ml/min Temperatura de la columna : 40 ºC)

Ejemplos 571, 572 y 573

Método WX 115



7-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y (7S)-7-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y (7R)-7-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 113** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por PR-HPLC (acetonitrilo del 22 % al 52 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 7-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (5,5 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 7H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 5,02 – 4,97 (m, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 2,76 – 2,67 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,017 min, *m/z* = 404,3 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,017 min, IEN+ [M+H] encontrado = 404,3.

Se separó otro lote del material racémico (60 mg) por SFC quiral para dar:

(7S)-7-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 3,325 min) (18,3 mg, 30 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 – 7,22 (m, 9H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,61 – 4,53 (m, 2H), 4,42 – 4,39 (m, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,28 – 3,25 (m, 1H), 2,76 – 2,70 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,011 min, m/z = 404,4 $[M + H]^+$.

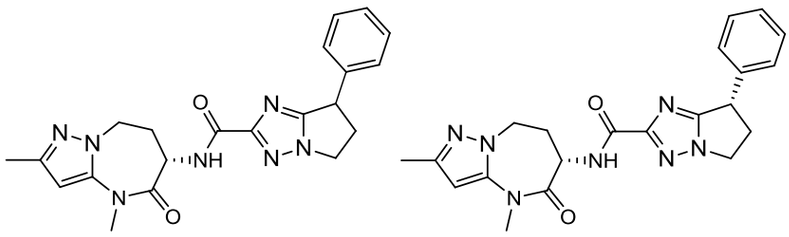
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,011 min, IEN+ [M+H] encontrado = 404,4.

(7R)-7-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 3,439 min) (16,1 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 – 7,24 (m, 9H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 2H), 4,42 – 4,39 (m, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,28 – 3,25 (m, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,006 min, m/z = 404,4 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,006 min, IEN+ [M+H] encontrado = 404,4.

Condición de SFC: Columna: Chiralcel IC-3 150×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: 40 % iso-propanol (DEA al 0,05 %) en CO_2 Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplos 574 y 575



7-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7- dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y (7S)-7-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]- 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 113** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por PR-HPLC (acetonitrilo del 22 % al 52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar
7-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (6,2 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 – 7,25 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 2H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 4,35 – 4,15 (m, 3H), 3,32(s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 2,90 – 2,66 (m, 2H), 2,33 – 2,14 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,920 min, *m/z* = 406,3 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,920 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,3.

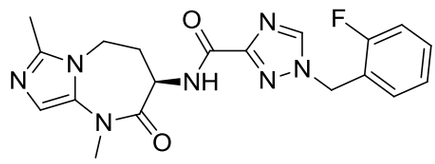
Se separó otro lote del material racémico (50 mg) por SFC quiral para dar:

(7S)-7-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 3,64 min) (22 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 5,45 – 5,40 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 3,05 – 3,02 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). T_R de CLEM = 1,95 min, *m/z* = 406,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,95 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (acetato de dietilo al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC

Ejemplo 576



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

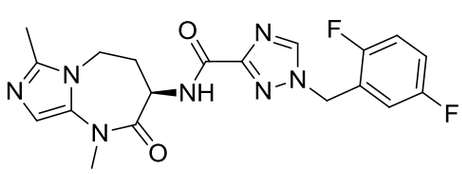
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 085**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 15 % al 45 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo [1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,788 min) (23 mg, 25 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 3,75 – 3,71 (m, 1H), 3,23 – 3,17 (m, 3H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,77 min; m/z = 398,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,77 min, IEN+ [M+H] encontrado = 398,1

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 150×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de la columna: 35 ºC

Ejemplo 577



1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

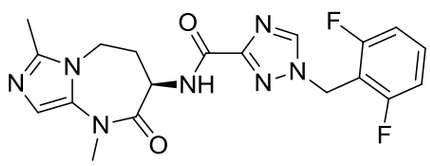
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 085**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 18 % al 48 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 52 %) en forma de sólidos de color blanco. El compuesto racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,857 min) (17 mg, 17,5 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,22 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,40 – 4,32 (m, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,796 min, m/z = 416,1 $(M + H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,796 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,1

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 150×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de la columna: 35 ºC.

Ejemplo 578



1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 085**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 47 %) en forma de sólidos de color blanco. El compuesto racémico se separó por SFC quiral para dar:

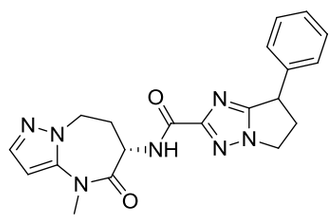
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,519 min) (21 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ

8,83 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 1H), 3,75 – 3,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 – 2,16 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,762 min; m/z = 416,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,762 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,2

Condiciones de SFC: Columna Chiralcel OJ-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um, Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,0 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de la columna: 35 ºC.

Ejemplo 579

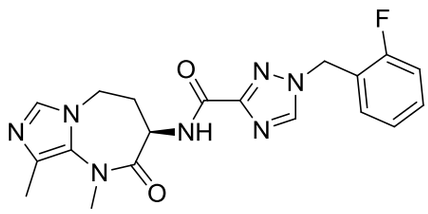


7-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 113** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por PR-HPLC (acetonitrilo del 22 % al 52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar
7-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (14,5 mg, 45 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,57 –4,46 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 2,91 –2,79 (m, 1H), 2,76 –2,66 (m, 1H), 2,32 –2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,889 min, *m/z* = 392,3 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,889 min, IEN+ [M+H] encontrado = 392,3.

Ejemplo 580



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

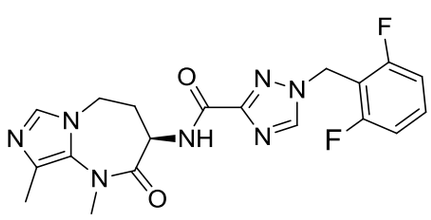
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 043**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 5 % al 35 %, 0,05 % HCl en agua) para dar N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 3,642 min) (47 mg, 33 %). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 3,96 – 3,93 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,447 min; *m/z* = 398,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,447 min, IEN+ [M+H] encontrado = 398,0

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,8 ml/min Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 581



1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

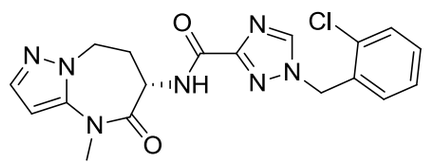
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 100** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 5 % al 35 %, 0,05 % HCl en agua) para dar 1-(2,6-difluorobencil)-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 3,397 min) (26 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,46 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,549 min; *m/z* = 416,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,549 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,0

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,8 ml/min Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 582



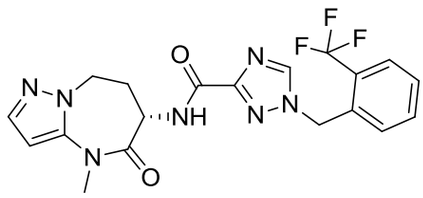
1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 073** (RIP1K_experimental_3rd_WX.doc). El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6- il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (42,7 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,50 – 4,41 (m, 2H), 4,30 – 4,27 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H). T_R de CL-EM =0,633 min, m/z = 400,0 $[M+H]^+$.

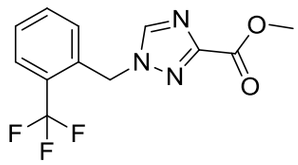
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,633 min, IEN+ [M+H] encontrado = 400,0.

Ejemplo 583

Método WX 052



N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil-1,2,4-triazol-3-carboxamida

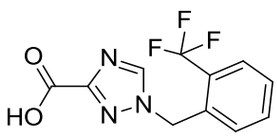


Etapa 1:

1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo (112 mg, 0,47 mmol) y carbonato potásico (81 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, F_R = 0,3) para proporcionar 1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil] -1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 0,690 min, m/z = 286,0 $[M + H]^+$.

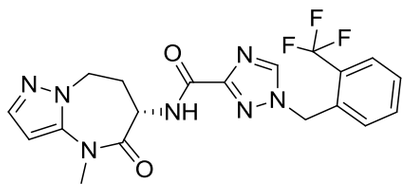
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,690 min, IEN+ [M+H] encontrado = 286,0



Etapa 2: ácido 1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de litio (42 mg, 1,75 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 15 ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se ajustó a pH

= 6 mediante la adición de HCl 1 N. La solución se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (86 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



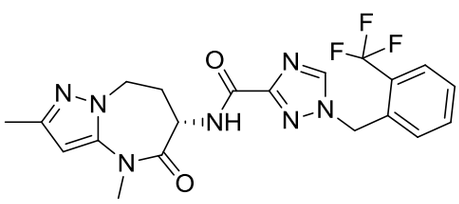
Etapa 3:

N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadieron ácido 1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (45 mg, 0,17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-[[2-(trifluorometil) fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (17 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,77 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,51 – 4,49 (m, 1H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,32 – 2,26 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,935 min, m/z = 434,3 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,935 min, IEN+ [M+H] encontrado = 434,3

Ejemplo 584



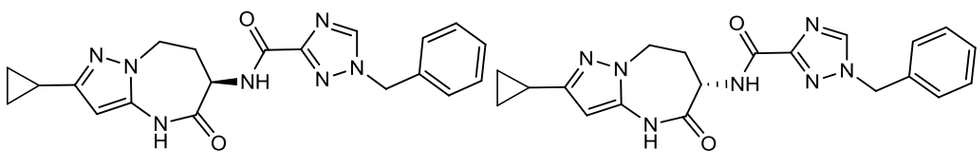
N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 052**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 en agua) para dar N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (32 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,971 min, m/z = 448,3 $[M + H]^+$.

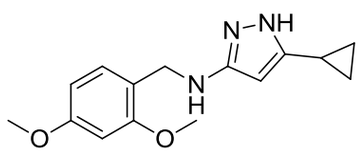
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,971 min, IEN+ [M+H] encontrado = 448,3

Ejemplo 585

Método WX 055



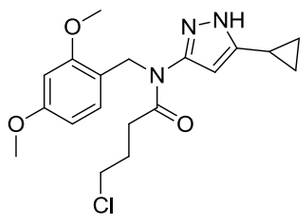
1-bencil-N-(6S)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il- 1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-(6R)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il- 1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 5-ciclopropil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-amina

A una solución de 2,4-dimetoxibenzaldehído (29,7 g, 178,6 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (20,0 g, 162,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (400 ml) se le añadió ácido acético (9,75 g, 162,4 mmol). La solución de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y después a la mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (51,6 g, 243,6 mmol). La agitación se continuó durante 24 h más y la reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con

diclorometano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-ciclopropil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-amina (8,0 g, 18 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

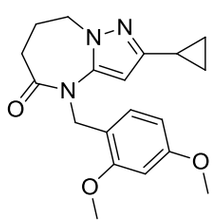


Etapa 2:

4-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]butanamida

A una mezcla de 5-ciclopropil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-amina (8,00 g, 29,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,18 g, 1,5 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (29,02 ml, 176,0 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoílo (19,65 ml, 176,0 mmol) a 25 ºC. La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de metanol (5 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 4-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]butanamida (4,00 g, rendimiento del 36,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 1,07 min, m/z = 378,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 1,07 min, IEN+ [M+H] encontrado = 378,2



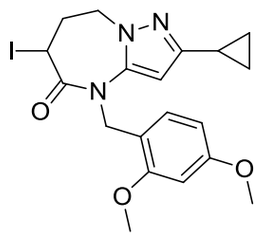
Etapa 3:

2-ciclopropil-4-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

Una mezcla de 4-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]butanamida (4,0 g, 10,59 mmol) y carbonato potásico (4,4 g,

31,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se agitó a 70 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-60 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-ciclopropil-4-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (2,0 g, rendimiento del 55,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,816 min, m/z = 342,3$[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,816 min, IEN+ [M+H] encontrado = 342,3

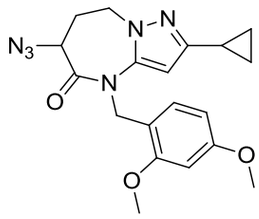


Etapa 4:

2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-6-yodo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona

Se trató 2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (2,0 g, 5,86 mmol) en diclorometano (200 ml) con N1,N1,N2,N2-tetrametiletan-1,2-diamina (6,8 g, 58,58 mmol) a -15 ºC, seguido de yodotrimetilsilano (11,7 g, 58,58 mmol). La agitación a -15 ºC se continuó durante 1,5 h y después se añadió yodo (4,46 g, 17,57 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h más y después se inactivó mediante la adición de sulfito sódico saturado (3 ml) y agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]- 6-yodo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (1,0 g, rendimiento del 36,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. T_R de CLEM = 0,865 min, m/z = 468,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,865 min, IEN+ [M+H] encontrado = 468,0

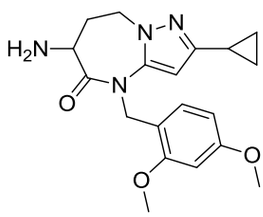


Etapa 5:

6-azido-2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona

A una solución de 2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]- 6-yodo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (1,0 g, 2,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió azida sódica (0,3 g, 4,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se diluyó con agua (15 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-azido-2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (600 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 0,0,853 min, m/z = 383,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,853 min, IEN+ [M+H] encontrado = 383,1

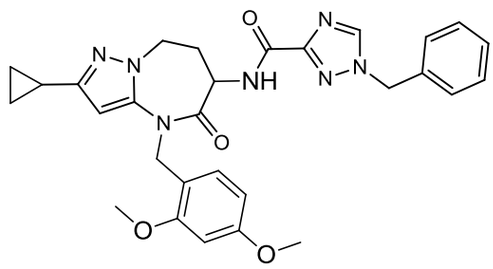


Etapa 6:

6-amino-2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona

A una solución de trifenilfosfina unida a polímero al 80 % (5,1 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió agua (5 ml), seguido de 6-azido-2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (600 mg, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 20 % en diclorometano) para proporcionar

6-amino-2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (400 mg, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

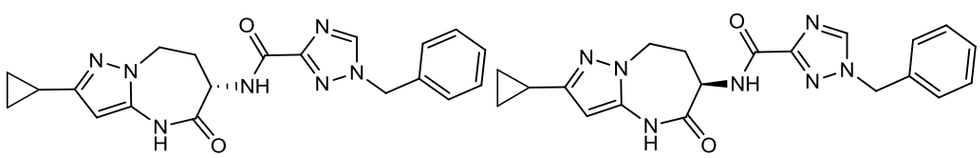


Etapa 7:

1-bencil-N-[2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil] -7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (200,0 mg, 0,56 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (136,8 mg, 0,67 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (91,0 mg, 0,67 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (129,1 mg, 0,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó durante 2 h a 20 ºC. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano) para dar 1-bencil-N-[2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (150 mg, rendimiento del 49,4 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 1,098 min, m/z = 542,3 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 1,098 min, IEN+ [M+H] encontrado = 542,3



Etapa 8:

1-bencil-N-(6S)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il- 1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-(6R)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il- 1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 1-bencil-N-[2-ciclopropil-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-

pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (150,0 mg, 0,28 mmol) en ácido trifluoroacético (3,0 ml, 40 mmol) se agitó a 60 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(6S)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (80 mg, rendimiento del 73,8 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-[(6S)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 3,786 min) (39,2 mg, rendimiento del 48,5 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 5H), 5,66 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,35 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 0,85 – 0,79 (m, 2H), 0,65 – 0,59 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,869 min, m/z = 392,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,869 min, IEN+ [M+H] encontrado = 392,0

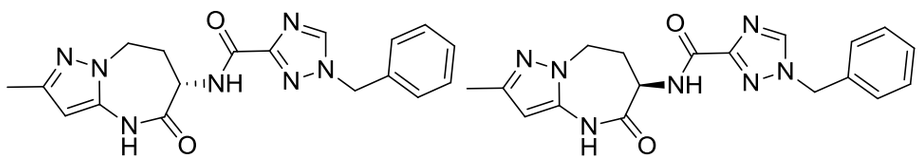
1-bencil-N-[(6R)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,390 min) (40,0 mg, rendimiento del 50 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 5H), 5,66 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 0,85 - 0,79 (m, 2H), 0,65 - 0,59 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,737 min, m/z = 392,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,737 min, IEN+ [M+H] encontrado = 392,0

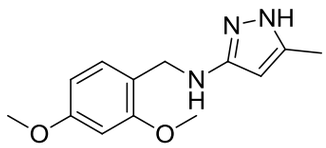
Condición de SFC: Columna: Chiralpak AS-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temp. de la columna: 35 ºC

Ejemplo 586

Método WX 054



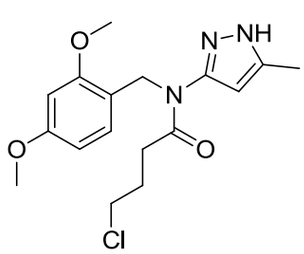
1-bencil-N-(6S)-2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1, 2,4- triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-(6R)-2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1, 2,4- triazol-3-carboxamida



Etapa 1: N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-amina

A una solución de 2,4-dimetoxibenzaldehído (18,8 g, 113,2 mmol) y 5-metil-1H-pirazol-3-amina (10,0 g, 102,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se le añadió ácido acético (6,1 g, 102,9 mmol). La solución de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y después a la mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (32,7 g, 154,4 mmol). La agitación se continuó durante 24 h más y la reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 40 al 100 % en éter de petróleo) para dar N-[(2,4-dimetoxifenil)metil] -5-metil-1H-pirazol-3-amina (3,0 g, 12 %) en forma de un aceite de color pardo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 0,617 min, m/z = 248,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,617 min, IEN+ [M+H] encontrado = 248,1

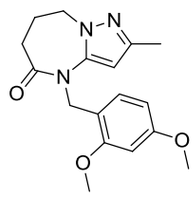


Etapa 2:

4-cloro-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida

A una solución de N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-amina (7,00 g, 28,31 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (17,42 ml, 169,84 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,35 g, 2,83 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoílo (11,97 g, 84,92 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida (2,5 g, rendimiento del 25,1 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. T_R de CLEM = 0,875 min, m/z = 352,1 $[M + H]^+$.

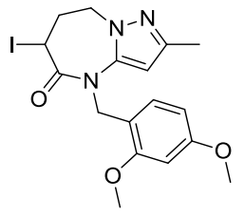
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,875 min, IEN+ [M+H] encontrado = 352,1



Etapa 3:

4-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

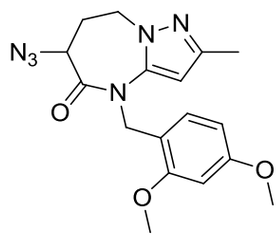
Una mezcla de 4-cloro-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida (800 mg, 2,27 mmol) y carbonato de cesio (1482 mg, 4,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 20 ºC durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-[(3,5-dimetoxifenil)metil] -2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (400 mg, 55,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,00 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 – 6,41 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,01 – 3,98 (m, 2H), 3,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 6H), 2,26 – 2,14 (m, 4H), 2,04 (s, 3H).



Etapa 4:

4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-6-yodo-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

Una solución de 4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con N1,N1,N2,N2-tetrametiletan-1,2-diamina (184 mg, 1,59 mmol) a -15 ºC, seguido de yodotrimetilsilano (317 mg, 1,59 mmol). La agitación a -15 ºC se continuó durante 1,5 h y después se añadió yodo (120 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h más y después se inactivó mediante la adición de sulfito sódico saturado (3 ml) y agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, F_R = 0,5) para proporcionar 4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-6-yodo-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (50 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

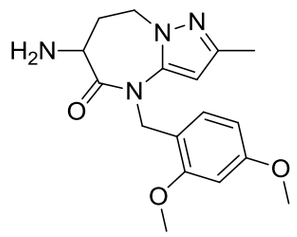


Etapa 5:

6-azido-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de 4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-6-yodo-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (40 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió azida sódica (147 mg, 2,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa

(acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, F_R = 0,5) para proporcionar 6-azido-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (25 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.

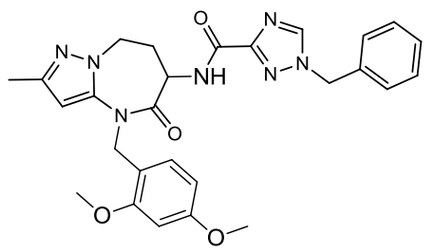


Etapa 6:

6-amino-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

Una mezcla de 6-azido-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (30 mg, 0,08 mmol) y paladio (al 10 % sobre carbono, 22 mg, 0,02 mmol) en metanol (15 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) a 25 ºC durante 2 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-amino-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (25 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 0,618 min, m/z = 331,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,618 min, IEN+ [M+H] encontrado = 331,0



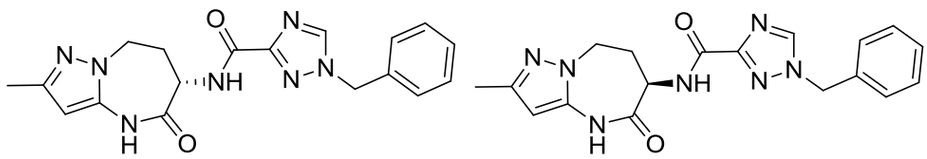
Etapa 7:

1-bencil-N-[4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,06 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (16 mg, 0,08 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (12 mg, 0,09 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (17 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó durante 40 min a 40 ºC. Esta

mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (metanol al 10 % en diclorometano, F_R = 0,3) para proporcionar 1-bencil-N-[4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (20 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 1,068 min, m/z = 515,9 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 1,068 min, IEN+ [M+H] encontrado = 515,9



Etapa 8:

1-bencil-N-(6S)-2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4- triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-(6R)-2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4- triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 1-bencil-N-[4-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60,0 mg, 0,12 mmol) en ácido trifluoroacético (1,5 ml, 20 mmol) se agitó a 60 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 18-48 %/TFA al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, rendimiento del 94,1 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-(6S)-2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,974 min) (7 mg, 17 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 5H), 5,72 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,39 – 4,34 (m, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,09 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,689 min, m/z = 366,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,689 min, IEN+ [M+H] encontrado = 366,0

1-bencil-N-(6R)-2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,659 min) (8,9 mg, 22 %) en forma

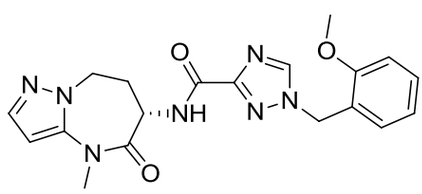
de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 5H), 5,72 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,09 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,684 min, m/z = 366,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,684 min, IEN+ [M+H] encontrado = 366,1

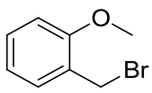
Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak AS-H 250×4,6 mm de D.I., 5 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,0 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de la columna: 35 ºC.

Ejemplo 587

Método WX 034

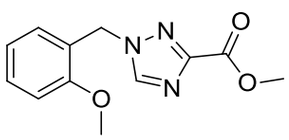


1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



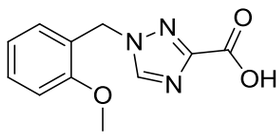
Etapa 1: 1-(bromometil)-2-metoxibenceno

Una mezcla de 2-metilanisol (2,0 g, 16,37 mmol), NBS (2,91 g, 16,37 mmol) y AIBN (0,05 g, 0,28 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó durante 3 h a 88 ºC. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(bromometil)-2-metoxi-benceno (1,2 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 – 7,25 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).



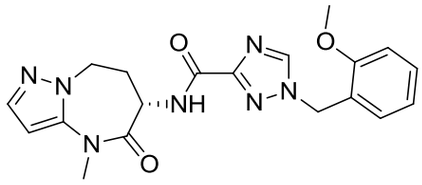
Etapa 2: 1-(2-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (395 mg, 3,11 mmol), carbonato potásico (859 mg, 6,22 mmol) y 1-(bromometil)-2-metoxibenceno (750 mg, 3,73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-[(2-metoxifenil)metil] -1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (400 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).



Etapa 3: ácido 1-(2-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (230 mg, 0,93 mmol) e hidróxido de litio (111 mg, 4,65 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 3 h a 25 ºC y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo acuoso se ajustó a pH = 1~2 mediante la adición de HCl acuoso al 20 %. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar ácido 1-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (150 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

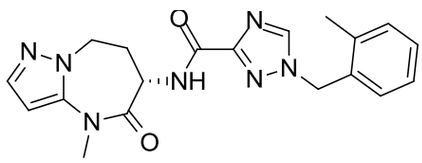
A una solución en agitación de ácido 1-[(2-metoxifenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (49 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (32 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51 mg, 0,27 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (36 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 – 7,32(m, 1H),

7,28 – 7,26(m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 –6,93 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,48 min, *m/z* = 396,1 $[M + H]^+$.

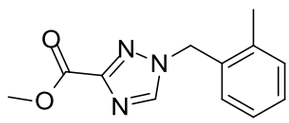
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,48 min, ESI+ encontrado [M+H] = 396,1.

Ejemplo 588

Método WX 062

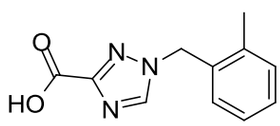


1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il- 1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-(2-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

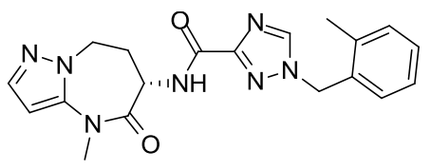
A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadieron carbonato potásico (435 mg, 3,14 mmol) y 1-(bromometil)-2-metilbenceno (349 mg, 1,89 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 80 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (240 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido 1-(2-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-(2-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (240 mg, 1,03 mmol) e hidróxido potásico (124 mg, 5,19 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (5 ml, 2:2:1) se agitó a 25 ºC durante 2 h. Los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida y la mezcla se diluyó con

agua (20 ml). La solución se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar ácido 1-(2-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (180 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



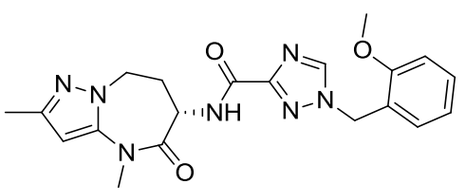
Etapa 3:

1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il- 1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (40 mg, 0,22 mmol), ácido 1-(o-tolilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (51 mg, 0,23 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,33 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (64 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (44 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,52 – 7,51 (m, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 4H), 6,31 – 6,30 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,53 – 4,40 (m, 2H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,48 min; *m/z* = 380,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio ácido al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,48 min, IEN+ [M+H] encontrado = 380,2.

Ejemplo 589

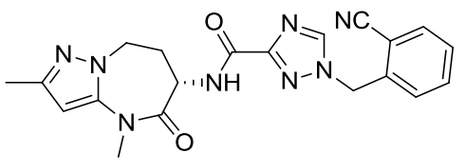


1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 034**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (47 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 –6,92 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,55 min, *m/z* = 410,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,55 min, ESI+ encontrado [M+H] = 410,1.

Ejemplo 590

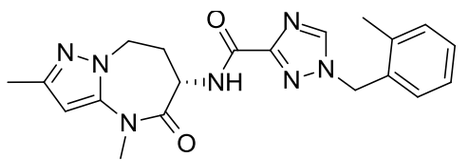


1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 059**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 20-50 %/HCl en agua) para dar 1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (26 mg, 36 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,73 – 4,68 (m, 1H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 4H). T_R de CLEM = 1,544 min; *m/z* = 405,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,544 min, IEN+ [M+H] encontrado = 405,3.

Ejemplo 591

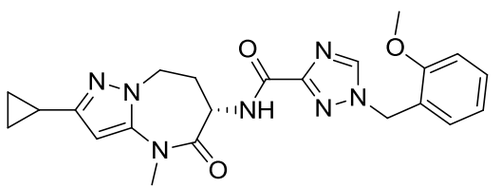


1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6- il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 062**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (20 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 4,20 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 4H). T_R de CLEM = 1,565 min; *m/z* = 394,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio ácido al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,565 min, IEN+ [M+H] encontrado = 394,2.

Ejemplo 592



1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

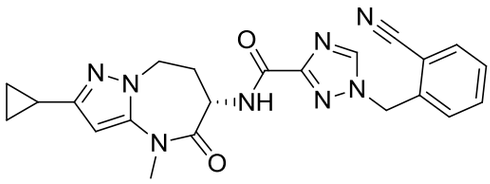
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 034**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (42 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 –6,92 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34

(s, 3H), 2,83 – 2,78 (m, 1H), 2,22 – 2,20 (m, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 0,93 – 0,91 (m, 2H), 0,73 – 0,71 (m, 2H). T_R de CLEM = 1,68 min, *m/z* = 436,1 $[M + H]^+$.

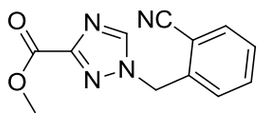
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,68 min, ESI+ encontrado [M+H] = 436,1.

Ejemplo 593

Método WX 059

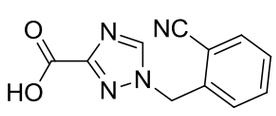


1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-(2-cianobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

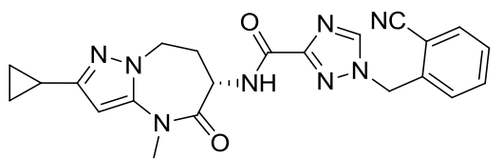
A una solución de 2-(bromometil)benzonitrilo (386 mg, 1,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1,97 mmol) y carbonato potásico (408 mg, 2,95 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, éter de petróleo al 0 - 50 %) para dar 1-[(2-cianofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (240 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido 1-(2-cianobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(2-cianofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,62 mmol) e hidróxido de litio (74 mg, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y la solución acuosa se ajustó a pH = 5 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar

1-[(2-cianofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo en bruto (150 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.

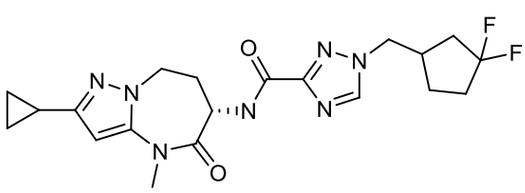


Etapa 3: 1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (38 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (50 mg, 0,26 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmol) y ácido 1-[(2-cianofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (40 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/HCl en agua) para proporcionar 1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (46 mg, 61 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,75 – 4,70 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,20 – 1,17 (m, 2H), 1,00 – 0,91 (m, 2H). T_R de CLEM = 1,65 min; *m/z* = 431,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 1,65 min, IEN+ [M+H] encontrado = 431,3.

Ejemplo 594



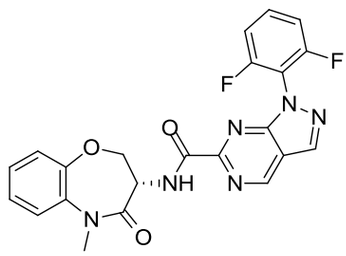
1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

N-Alquilación preparada de una forma similar al **Método WX 041**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 0-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar

1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (9,1 mg, 32 %). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,57 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 3H), 4,24 – 4,16 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,92 – 2,70 (m, 3H), 2,29 – 2,11 (m, 3H), 1,97 – 1,83 (m, 3H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 2H), 0,79 – 0,69 (m, 2H). T_R de CL-EM = 0,945 min, *m/z* = 434,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + TFA al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,945 min, IEN+ [M+H] encontrado = 434,3

Ejemplo 595

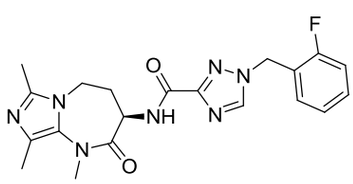


1-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 140**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 35 % a 65 %/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (19 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,53 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 5,06 – 5,01 (m, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 3,42 (s, 3H). T_R de CLEM = 1,851 min; *m/z* = 451,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,851 min, IEN+ [M+H] encontrado = 451,2.

Ejemplo 596



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

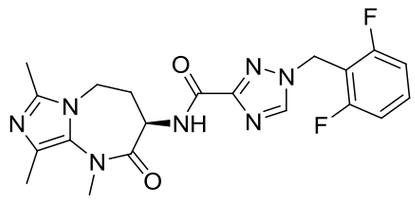
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 096**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 18 % al 48 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2-fluorobencil)-N-(1,7,9-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo [1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,147 min) (18,9 mg, 31,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 – 2,05 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,724 min, m/z = 412,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,724 min, IEN+ [M+H] encontrado = 412,0

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,8 ml/min Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 597



1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 096**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 18 % al 48 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2,6-difluorobencil)-N-(1,7,9-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70 mg, 71 %) en

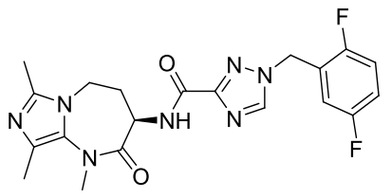
forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 3,054 min) (25,1 mg, 41,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,544 min; *m/z* = 430,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,544 min, IEN+ [M+H] encontrado = 430,1

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,8 ml/min Temp. de la columna: 40 ºC

Ejemplo 598



1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a] [1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 096**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 18 % al 48 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2,5-difluorobencil)-N-(1,7,9-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

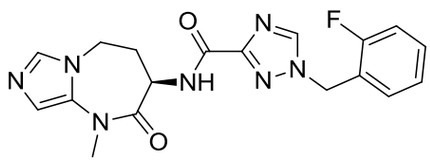
1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 3,240 min) (21,7 mg, 36 %). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68

– 2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 – 2,05 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,540 min; *m/z* = 430,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,540 min, IEN+ [M+H] encontrado = 430,0

Condición de SFC: Columna: Chiralpak OJ-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,8 ml/min Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 599



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

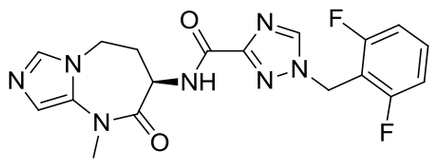
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 043**. El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin -3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 3,432 min) (17,3 mg, 34 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,38 – 4,31 (m, 2H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,693 min, m/z = 384,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,693 min, IEN+ [M+H] encontrado = 384,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: metanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 600



1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

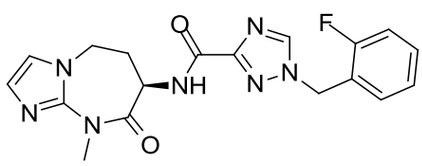
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 096**. El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,941 min) (49,1 mg 49 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,43 (m, 2H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,681 min; m/z = 402,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,681 min, IEN+ [M+H] encontrado = 402,1

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC

Ejemplo 601



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(7R)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 043**. El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

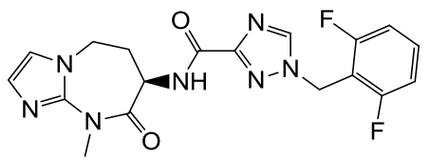
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(7R)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,621 min) (19 mg, 47,5 %): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H),

4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,293 min, m/z = 384,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1.293, IEN+ [M+H] encontrado = 384,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 250×30 mm de D.I., 10 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 25 % a 25 %, Caudal: 60 ml/min, Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 602



1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(7R)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

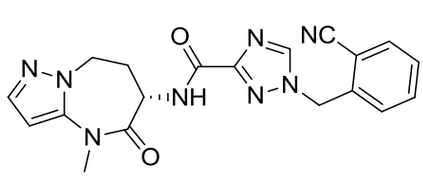
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 096**. El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(7R)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3] diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,289 min) (19 mg, 47,5 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,29 – 4,23 (m, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,51 – 3,50 (m, 1H), 2,38 – 2,34 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,293 min; *m/z* = 402,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1.293, IEN+ [M+H] encontrado = 402,1

Condición de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 250×30 mm de D.I., 10 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 25 % a 25 %, Caudal: 60 ml/min, Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 603

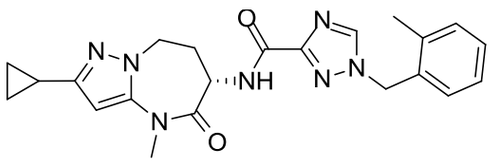


1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 059**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 14-44 %/HCl en agua) para dar 1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6- il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (12 mg, 17 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,732 min; *m/z* = 391,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio ácido al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,732 min, IEN+ [M+H] encontrado = 391,1.

Ejemplo 604

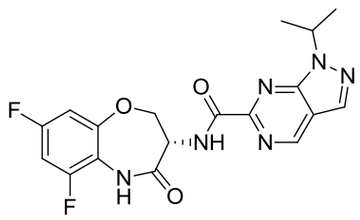


1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 062**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (38 mg, 49 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 4H), 6,00 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,45 – 4,49 (m, 1H), 4,28 – 4,23 (m, 1H), 4,20 – 4,18 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H). T_R de CLEM = 1,69 min; *m/z* = 420,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio ácido al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,69 min, IEN+ [M+H] encontrado = 420,2.

Ejemplo 605

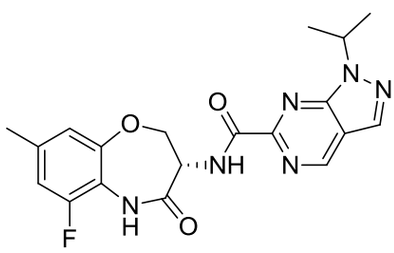


1-isopropil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo [3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 142**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 32 % al 62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-isopropil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (14,7 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 5,46 – 5,42 (m, 1H), 5,16 – 5,13 (m, 1H), 4,80 – 4,76 (m, 1H), 4,58 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). T_R de CLEM = 0,787 min, m/z = 403,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,787 min, IEN+ [M+H] encontrado = 403,0.

Ejemplo 606



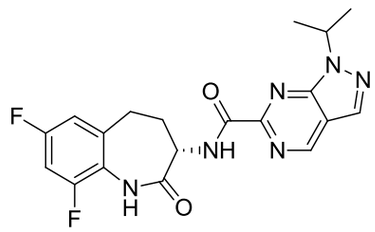
1-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 142**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 32 % al 62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (19,4 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,91 – 6,88 (m, 2H), 5,47 – 5,42 (m, 1H), 5,12 – 5,09 (m, 1H), 4,76 – 4,72 (m, 1H), 4,51 (t, *J*

= 10,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). T_R de CLEM = 0,787 min, m/z = 399,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,787 min, IEN+ [M+H] encontrado = 399,0.

Ejemplo 607



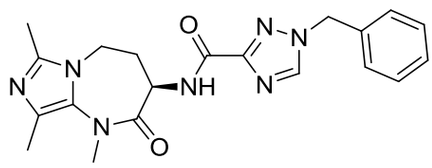
1-isopropil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 142**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 35 % al 65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-isopropil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il] pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (34,7 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 5,45 – 5,40 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 3,05 – 3,02 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). T_R de CLEM = 0,770 min, m/z = 401,0 $[M + H]^+$.

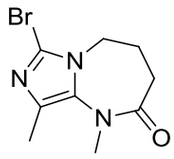
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,770 min, IEN+ [M+H] encontrado = 401,0.

Ejemplo 608

Método WX 096

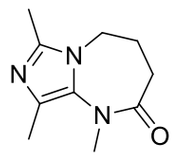


1-bencil-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



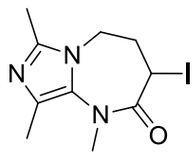
Etapa 1: 7-bromo-1,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2(3H)-ona

A una solución de 1,9-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (500 mg, 2,79 mmol) en cloroformo (20 ml) se le añadió 1-bromo-2,5-pirrolidindiona (596 mg, 3,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 7-bromo-1,9-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (720 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: **1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona**

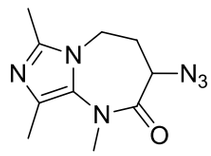
Una mezcla de 7-bromo-1,9-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (600 mg, 2,32 mmol), trimetilboroxina (584 mg, 4,65 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (170 mg, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (1,51 g, 4,65 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a 95 ºC durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 5 % al 35 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (220 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 3-yodo-1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona

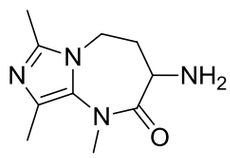
A una solución de 1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (220 mg, 1,14 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadieron N1,N1,N3,N3-tetrametilpropan-1,3-diamina (1,06 g, 9,11 mmol) y yodotrimetilsilano (1,82 g, 9,11 mmol) a -15 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -15 ºC durante 2 h y se añadió yodo (867 mg, 3,42 mmol). La mezcla se agitó a -15 ºC durante 2 h más y se inactivó mediante la adición de sulfito sódico acuoso saturado (20 ml). La mezcla

resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 3-yodo-1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (350 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



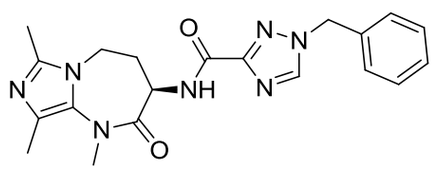
Etapa 3: 3-azido-1,9-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona

Una mezcla de 3-yodo-1,9-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (350 mg, 1,15 mmol) y azida sódica (500 mg, 7,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 3 h y después se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar azido-1,9-dimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona en bruto (250 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 3-amino-1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona

Una mezcla de 3-azido-1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a] [1.3]diazepin-2-ona (250 mg, 1,07 mmol) y Pd/C (10 %, 114 mg, 0,11 mmol) en metanol (30 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona en bruto (200 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

1-bencil-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-1,7,9-trimetil-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-2-ona (30 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (27 mg, 0,14 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (19 mg, 0,14 mmol) y ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (29 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 18 % al 48 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-(1,7,9-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3] diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto racémico se separó por SFC quiral para dar:

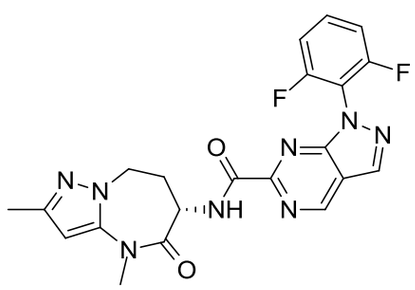
1-bencil-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2 ,4- triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,482 min) (12,1 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 – 2,05 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,332 min; *m/z* = 394,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,332 min, IEN+ [M+H] encontrado = 394,2.

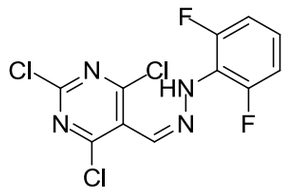
Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak OJ-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min Caudal: 2,8 ml/min Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 609

Método WX 140

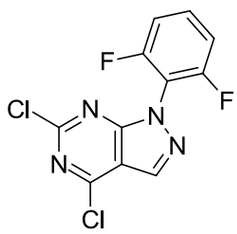


1-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida



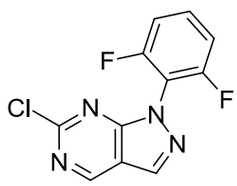
Etapa 1: (Z)-2,4,6-tricloro-5-((2-(2,6-difluorofenil)hidrazono)metil)pirimidina

A una solución de 2,4,6-tricloropirimidin-5-carbaldehído (1,0 g, 4,73 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) se le añadió (2,6-difluorofenil)hidrazina (682 mg, 4,7 3 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1,5 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en éter de petróleo) para dar (Z)-2,4,6-tricloro-5-((2-(2,6-difluorofenil)hidrazono) metil)pirimidina (1,2 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 4,6-dicloro-1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

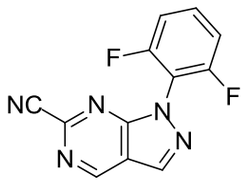
Una solución de 2,6-difluoro-N-[(Z)-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)metileneamino]anilina (600 mg, 1,78 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se calentó a 150 ºC durante 1,5 h en condiciones de microondas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4,6-dicloro-1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (500 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 6-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

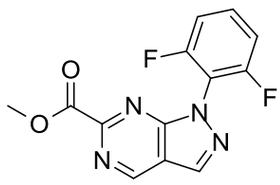
Una mezcla de 4,6-dicloro-1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (500 mg, 1,66 mmol), cinc (326 mg, 4,98 mmol) en agua (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a 100 ºC durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,

malla 100-200, acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (350 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



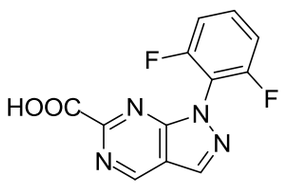
Etapa 4: 1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo

A una solución de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (63 mg, 0,56 mmol) y cianuro sódico (110 mg, 2,25 mmol) en dimetilsulfóxido (8 ml) se le añadió 6-cloro-1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (300 mg, 1,13 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-carbonitrilo (100 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5: 1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

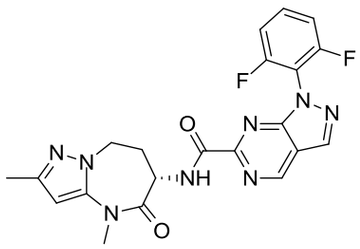
A una solución de 1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carbonitrilo (100 mg, 0,39 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl (4 N en metanol, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 3 h y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo en bruto (50 mg, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6: ácido 1-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico

Una mezcla de 1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (40 mg, 0,14 mmol) e hidróxido de litio (23 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y

agua (2 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. El disolvente orgánico se concentró a presión reducida y la solución acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico en bruto (30 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6:

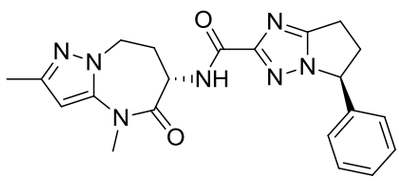
1-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (21 mg, 0,11 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmol), ácido 1-(2,6-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxílico (30 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (50 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 30 % al 60 %/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (25 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,58 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,73 – 4,71 (m, 1H), 4,47 – 4,40 (m, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,934 min; *m/z* = 453,3 $(M+H)^+$.

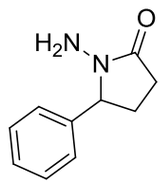
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,934 min, IEN+ [M+H] encontrado = 453,3.

Ejemplo 610

Método WX 103

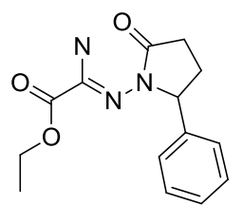


(S)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5- fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida



Etapa 1: 1-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona

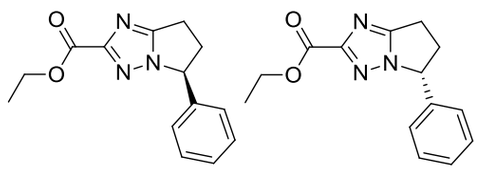
A una solución de N-(2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo (350 mg, 1,3 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se le añadió HCl (4 N en acetato de etilo, 3,0 ml, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 1-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona en bruto (190 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,66 – 4,62 (m, 1H), 3,95 (s a, 2H), 2,63 – 2,45 (m, 3H), 1,91 – 1,88 (m, 1H).



Etapa 2: (2Z)-2-amino-2-(2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il)imino-acetato de etilo

A una solución en agitación de 1-amino-5-fenil-pirrolidin-2-ona (270 mg, 1,53 mmol) en etanol (8,0 ml) se le añadió amino(tioxo)acetato de etilo (224 mg, 1,69 mmol). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar (2Z)-2-amino-2-(2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il)imino-acetato de etilo en bruto (400 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,581 min, m/z = 275,9 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,581 min, IEN+ [M+H] encontrado = 275,9.



Etapa 3:

5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de (S)-etilo y

5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de (R)-etilo

Una solución de (2Z)-2-amino-2-(2-oxo-5-fenil-pirrolidin-1-il)imino-acetato de etilo (400 mg, 1,45 mmol) en $POCl_3$ (2 ml) se agitó a 120 ºC durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (15 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-70 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de etilo (310 mg, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

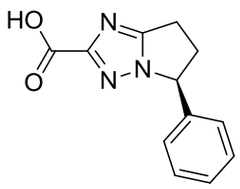
5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de (S)-etilo (Pico 1, tiempo de retención = 4,063 min) (130 mg, 42 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,629 min, m/z = 257,8 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,629 min, IEN+ [M+H] encontrado = 257,8.

5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de (R)-etilo (Pico 1, tiempo de retención = 5,844 min) (135 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,631 min, m/z = 257,8 $[M+H]^+$.

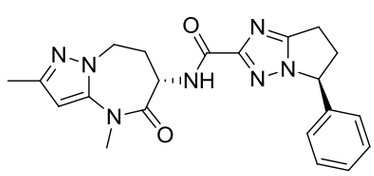
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,631 min, IEN+ [M+H] encontrado = 257,8.

Condición de SFC: Columna: Lux Cellulose-2 150×4,6 mm de D.I., 3 µm fase móvil: A: CO2; B: MeOH (DEA al 0,05 %) gradiente: de 5% a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.



Etapa 4: ácido (S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico

A una solución de (5S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de etilo (130 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml)/metanol (2 ml)/agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio hidrato (127,2 mg, 3,03 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y se diluyó con agua (10 ml). La solución se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido (S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico en bruto (105 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

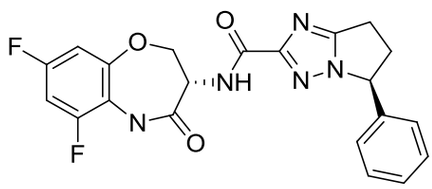
(S)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5- fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (30 mg, 0,15 mmol), ácido (S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico (35 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (44 mg, 0,23 mmol) y 1H-benzo[d] [1.2.3]triazol-1-ol (31 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 26 % al 56 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar (S)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (48,3 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,21 – 7,20 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,55 – 5,52 (m, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 4,18 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,26 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,12 (m, 1H),

3,06 – 3,04 (m, 1H), 2,91 – 2,80 (m, 1H), 2,66 – 2,64 (m, 1H), 2,24 – 2,20 (m, 4H). T_R de CLEM =0,752 min, m/z = 406,1 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,752 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,1.

Ejemplo 611

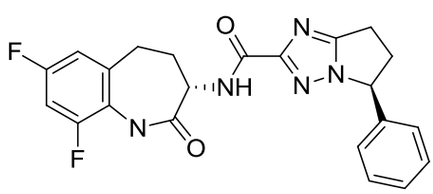


(5S)-5-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 103**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 35 % a 65 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (5S)-5-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (21,9 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 7,20 (m, 2H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 5,07 – 5,02 (m, 1H), 4,66 – 4,62 (m, 1H), 4,50 – 4,47 (m, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 2,69 – 2,66 (m, 1H). T_R de CLEM =0,800 min, m/z = 426,0 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,800 min, IEN+ [M+H] encontrado = 426,0.

Ejemplo 612



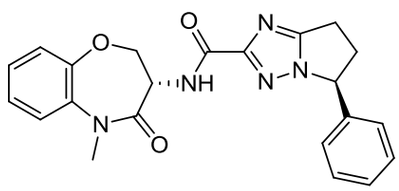
(5S)-5-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 103**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 40 % al 70 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar

(5S)-5-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (36,7 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 – 7,33 (m, 3H), 7,21 – 7,20 (m, 2H), 7,01 – 6,97 (m, 2H), 5,55 – 5,52 (m, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 3,24 – 2,95 (m, 4H), 2,82 – 2,81 (m, 1H), 2,67 – 2,62 (m, 2H), 2,23 – 2,17 (m, 1H). T_R de CLEM =0,798 min, m/z = 424,1 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,798 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,1.

Ejemplo 613

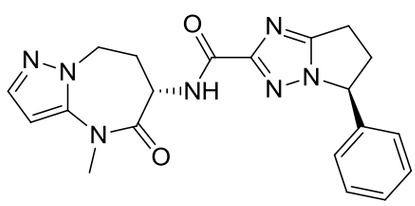


(5S)-5-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 103**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 38 % al 68 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (5S)-5-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (22,5 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 – 7,30 (m, 6H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 5,54 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,58 – 4,54 (m, 1H), 4,40 – 4,35 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,67 – 2,65 (m, 1H). T_R de CLEM =0,823 min, m/z = 404,1 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,823 min, IEN+ [M+H] encontrado = 404,1.

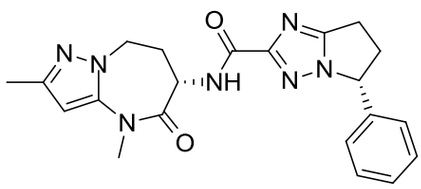
Ejemplo 614



(5S)-5-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7- dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 103**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 22 % al 52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (5S)-5-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (27,6 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (s, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 7,20 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 2H), 4,26 – 4,25 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM =0,753 min, m/z = 392,0 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,753 min, IEN+ [M+H] encontrado = 392,0.

Ejemplo 615



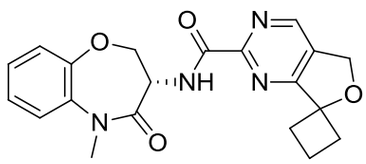
(5R)-5-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 108**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 23 % al 53 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (5R)-5-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (16 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,21 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 – 3,24 (m, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,85 – 2,81 (m, 1H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,759 min; *m/z* = 406,1 $(M+H)^+$.

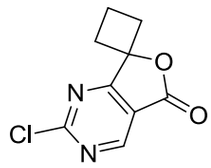
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,759 min, IEN+ [M+H] encontrado = 406,1.

Ejemplo 616

Método WX 155

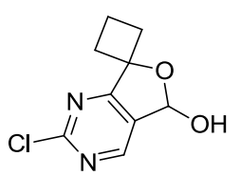


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutano]-2-carboxamida



Etapa 1: 2'-cloro-5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ona

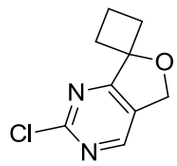
A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (26,7 g, 189,2 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió n-butil·litio (2,5 M en hexanos, 76,0 ml, 189,2 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 2-cloropirimidin-5-carboxílico (10,0 g, 63,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 2 h más y se añadió ciclobutanona (13,2 g, 189,2 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 2'-cloroespiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ona (4,2 g, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 2H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H).



Etapa 2: 2'-cloro-5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ol

A una solución de 2'-cloroespiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ona (1,0 g, 4,75 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (14,2 ml, 14,2 mmol, 1,0 M en tolueno) a -70 ºC. La solución resultante se agitó a -70 ºC durante 0,5 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas

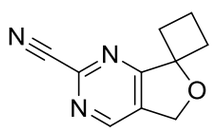
orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico para dar el 2'-cloro-5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ol en bruto (850 mg, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 1,58 min, m/z = 213,1 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,58 min, ESI+ encontrado [M+H] = 213,1.



Etapa 3: 2'-cloro-5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina]

A una solución de 2'-cloro-5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-5'-ol (850 mg, 4,0 mol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4,6 g, 40,0 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 ºC y se añadió trietilsilano (4,6 g, 39,98 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 12 h a 25 ºC y se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 35 % en éter de petróleo para proporcionar 2'-cloro-5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina] (200 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 4H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,94 min, m/z = 197,1 $[M + H]^+$.

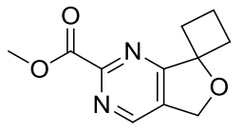
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,94 min, ESI+ encontrado [M+H] = 197,1.



Etapa 4: 5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-2'-carbonitrilo

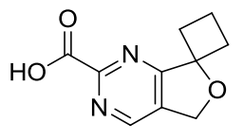
A una solución de 2'-cloro-5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidina] (200 mg, 1,02 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y agua (1 ml) se le añadieron 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (143 mg, 1,27 mmol) y cianuro sódico (150 mg, 3,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se diluyó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar

5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-2'-carbonitrilo en bruto (200 mg, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5: 5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-2'-carboxilato de metilo

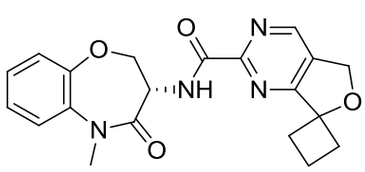
A una mezcla de 5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-2'-carbonitrilo (200 mg, 1,07 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl (4 N en metanol, 5 ml). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida para dar 5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-2'-carboxilato de metilo en bruto (225 mg, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6: ácido 5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-2'-carboxílico

Una mezcla de 5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo[3,4-d]pirimidin]-2'-carboxilato de metilo (220 mg, 1 mmol) e hidróxido de litio hidrato (419 mg, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y la capa acuosa se ajustó a pH = 2-3 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5'H-espiro[ciclobutano-1,7'-furo [3,4-d]pirimidin]-2'-carboxílico en bruto (150 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 0,40 min, m/z = 207,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 0,40 min, ESI+ encontrado [M+H] = 207,1.

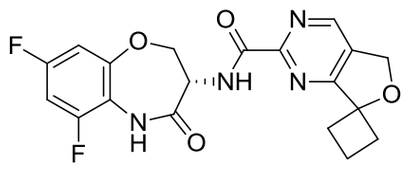


Etapa 7: N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutano]-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (30 mg, 0,16 mmol), ácido espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutano]-2-carboxílico (35 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (45 mg, 0,23 mmol) y 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (32 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 25 % al 55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro [5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutano]-2-carboxamida (25,1 mg, 41,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ *8*,78 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 5,08 – 4,99 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 4H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 1,92 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,65 min, m/z = 381,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,65 min, ESI+ encontrado [M+H] = 381,1.

Ejemplo 617

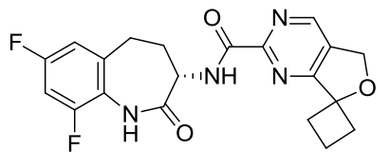


N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutano]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 155**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 25 % al 55 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il] espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutano]-2-carboxamida (22 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ *8*,79 (s, 1H), 6,99 – 6,80 (m, 2H), 5,22 – 5,06 (m, 3H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 1H), 2,61 – 2,45 (m, 4H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 1,92 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,62 min, m/z = 403,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,62 min, ESI+ encontrado [M+H] = 403,1.

Ejemplo 618

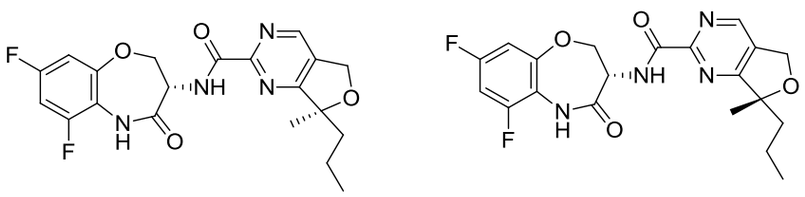


N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutano]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 155**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 22 % al 52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]espiro [5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutano]-2-carboxamida (17 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,70 – 4,57 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,59 – 2,47 (m, 4H), 2,33 – 2,19 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,60 min, m/z = 401,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,60 min, ESI+ encontrado [M+H] = 401,1.

Ejemplos 619 y 620



(7S)-7-metil-7-propil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]- 5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida y

(7R)-7-metil-7-propil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **WX MÉTODO N**. El compuesto racémico obtenido se separó por SFC quiral para dar:

(7S)-7-metil-7-propil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 2,196 min) (11,7 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ *8*,83 (s, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 5,17-5,07 (m, 3H), 4,79 – 4,74 (m, 1H), 4,58 – 4,52 (m,

1H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 4H), 1,07 – 1,01 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 3H). T_R de CLEM = 0,815 min; *m/z* = 419,0 $(M+H)^+$.

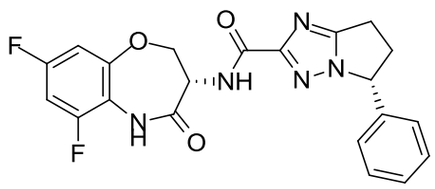
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,815 min, IEN+ [M+H] encontrado = 419,0.

(7R)-7-metil-7-propil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 2,316 min), (8,7 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ 8*,83 (s, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 5,17 – 5,07 (m, 3H), 4,79 – 4,74 (m, 1H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 4H), 1,07 – 1,01 (m, 1H), 0,89 – 0,86 (m, 3H). T_R de CLEM = 0,997 min; *m/z* = 419,3 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,997 min, IEN+ [M+H] encontrado = 419,3.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 621

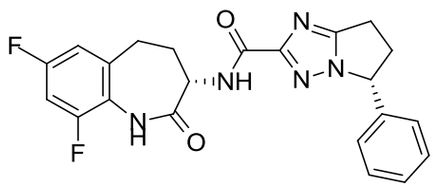


(5R)-5-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 108**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 30 % al 60 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (5R)-5-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (18 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 – 7,35 (m, 3H), 7,23 – 7,21 (m, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,67 – 4,65 (m, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 1H), 3,27 – 3,25 (m, 1H), 3,14 – 3,13 (m, 1H), 3,08 – 3,06 (m, 1H), 2,70 – 2,67 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,796 min; *m/z* = 426,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,796 min, IEN+ [M+H] encontrado = 426,0

Ejemplo 622



(5R)-5-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

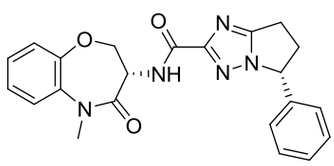
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 108**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 26 % al 56 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (5R)-5-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (29 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 7,21 (m, 2H), 7,00 – 6,98 (m, 2H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 1H), 3,27 – 3,25 (m, 1H), 3,12 – 3,10 (m, 1H), 3,07 – 3,05 (m, 1H), 2,96 – 2,93 (m, 1H), 2,85 – 2,82 (m, 1H), 2,66 – 2,63 (m, 2H), 2,21 – 2,16 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,797 min; *m/z* = 424,0 $(M+H)^+$.

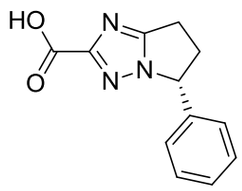
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,797 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,0

Ejemplo 623

Método WX 108

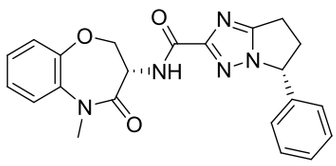


(5R)-5-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida



Etapa 1: (5R)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico

A una solución de (5R)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol- 2-carboxilato de etilo (130 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml)/metanol (2 ml) /agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio hidrato (127,2 mg, 3,03 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y se diluyó con agua (10 ml). La solución se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar ácido (5S)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico en bruto (110 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



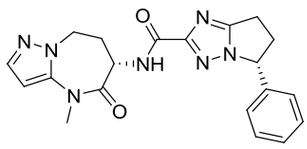
Etapa 2:

(5R)-5-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H- pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (30 mg, 0,16 mmol), ácido (5R)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazolo-2-carboxílico (30 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (30 mg, 0,15 mmol) y 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (21 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 35 % a 65 %, hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (5R)-5-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (29 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 – 7,21 (m, 9H), 5,54 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,00 – 4,96 (m, 1H), 4,59 – 4,56 (m, 1H), 4,41 – 4,36 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,27 – 3,24 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,67 – 2,65 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,801 min; *m/z* = 404,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,801 min, IEN+ [M+H] encontrado = 404,1.

Ejemplo 624



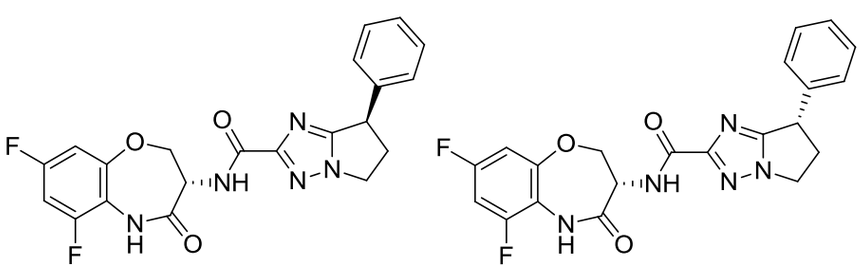
(5R)-5-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 108**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 28 % al 58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (5R)-5-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (17,4 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (s, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 7,20 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 2H), 4,26 – 4,25 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,88 –2,83 (m, 1H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,727 min; *m/z* = 392,0 $(M+H)^+$.

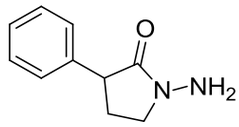
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,727 min, IEN+ [M+H] encontrado = 392,0.

Ejemplos 625 y 626

Método WX 113

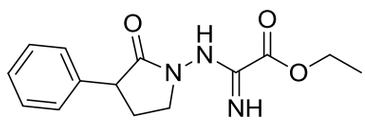


(7S)-7-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y (7R)-7-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida



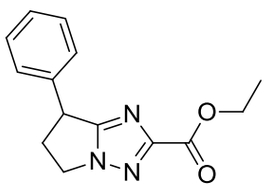
Etapa 1: 1-amino-3-fenilpirrolidin-2-ona

A una solución de N-(2-oxo-3-fenil-pirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo (1,4 g, 5,1 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió HCl (4 N en acetato de etilo, 12,0 ml, 48,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se inactivó lentamente mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 1-amino-3-fenil-pirrolidin-2-ona en bruto (590 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 2-imino-2-((2-oxo-3-fenilpirrolidin-1-il)amino)acetato de etilo

A una solución de 1-amino-3-fenil-pirrolidin-2-ona (590 mg, 3,35 mmol) en etanol (10 ml) se añadió 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (1458 mg, 10,04 mmol). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida para obtener (2Z)-2-amino-2-(2-oxo-3-fenil-pirrolidin-1-il)imino-acetato de etilo en bruto (1370 mg, 100 %), usado tal cual en la siguiente etapa.



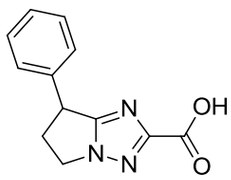
Etapa 3:

7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de etilo

Una solución de (2Z)-2-amino-2-(2-oxo-3-fenil-pirrolidin-1-il)imino-acetato de etilo (1370 mg, 4,98 mmol) en oxicloruro de fósforo (5 ml) se agitó a 120 ºC durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se inactivó lentamente mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar

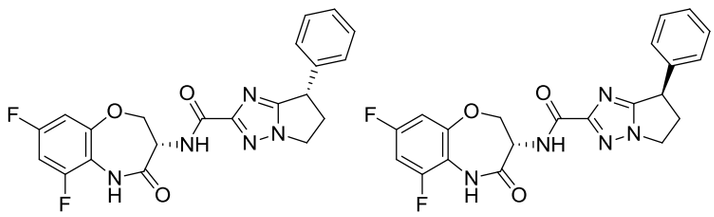
7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de etilo (390 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 – 7,14 (m, 5H), 4,45 (c, *J* = 8,0 Hz, 4H), 4,40 – 4,36 (m, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). T_R de CLEM = 1,95 min, m/z = 258,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,95 min, ESI+ encontrado [M+H] = 258,1.



Etapa 4: ácido 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico

Una mezcla de (7S)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4] triazol-2-carboxilato de etilo (340 mg, 1,32 mmol) e hidróxido de litio hidrato (555 mg, 13,22 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 2-3 mediante la adición de HCl al 20 %. La mezcla se extrajo con diclorometano (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico en bruto (260 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:
(7S)-7-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y
(7R)-7-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico (33 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33 mg, 0,17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (29 mg, 0,21 mmol) y (3s)-3-amino-6,8-difluoro-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-4-ona (28 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró

a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 22 % al 52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (40 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

El material racémico se separó por SFC quiral para dar: (7S)-7-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 6,694 min) (20 mg, 50 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD^3OD) δ 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 3H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 6,88 – 685 (m, 1H), 5,08 – 5,04 (m, 1H), 4,68 – 4,64 (m, 1H), 4,56 – 4,37 (m, 3H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 3,26 – 3,25 (m, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 1H). T_R de CLEM = 2,22 min, *m/z* = 426,1 $[M + H]^+$.

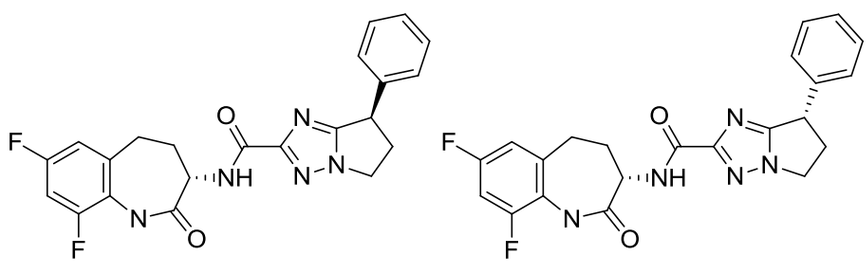
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 2,22 min, IEN+ [M+H] encontrado = 426,1.

(7R)-7-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 7,313 min) (19 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 3H), 6,87 – 6,79 (m, 1H), 6,78 – 6,75 (m, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 1H), 4,58 – 4,56 (m, 1H), 4,48 – 4,27 (m, 3H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 3,18 – 3,14 (m, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 1H). T_R de CLEM = 2,23 min, m/z = 426,2 [M + H]+.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 2,23 min, IEN+ [M+H] encontrado = 426,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (acetato de dietilo al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC

Ejemplos 627 y 628



(7S)-7-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y (7R)-7-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 113**. El material racémico (70 mg) se separó por SFC quiral para dar:

(7S)-7-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención = 6,794 min) (34,1 mg, 48,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 – 7,26 (m, 5H), 7,02 – 6,98 (m, 2H), 4,60 – 4,51 (m, 2H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 4,30 – 4,27 (m, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 1H), 2,98 – 2,96 (m, 1H), 2,83 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 2,21 – 2,19 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,730 min, m/z = 424,1 $[M+H]^+$.

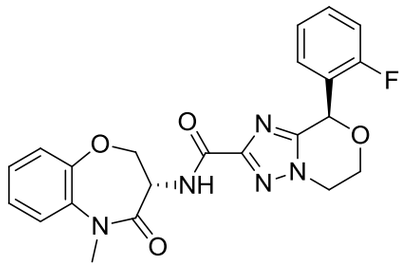
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,730 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,1.

(7R)-7-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención = 7,082 min) (32,5 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 7,01 – 6,98 (m, 2H), 4,59 – 4,50 (m, 2H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,25 (m, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 1H), 2,98 – 2,96 (m, 1H), 2,83 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 2,22 – 2,19 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,730 min, m/z = 424,1 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,730 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,1.

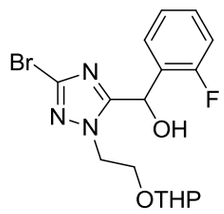
Condición de SFC: Columna: chiralpak AD-3 (250 mm x 30 mm, 5 um), 3 um fase móvil: A: CO2; B: EtOH (DEA al 0,05 %) gradiente: de 5% a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 629

Método WX 125



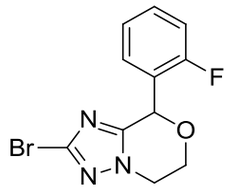
(8R)-8-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8 - dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida



Etapa 1:

(3-bromo-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)(2-fluorofenil)metanol

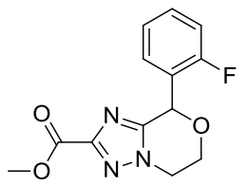
A una solución de 3,5-dibromo-1-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol (2,0 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió n-butil·litio (2,5 M en hexanos, 2,6 ml, 6,5 mmol) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se añadió una solución de 2-fluorobenzaldehído (1,4 g, 11,27 mmol) en THF (2 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h más y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar [5-bromo-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-il]-(2-fluorofenil)metanol (1,0 g, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. T_R de CLEM = 0,64 min, *m/z* = 401,7 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,64 min, IEN+ [M+H] encontrado = 401,7.



Etapa 2:

2-bromo-8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazina

Una mezcla de [5-bromo-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-il] -(2-fluorofenil)metanol (1000 mg, 2,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (546 mg, 3,17 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-bromo-8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazina (300 mg, 40,3 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

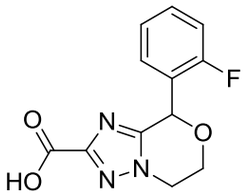


Etapa 3:

8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4] oxazin-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-bromo-8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazina (290 mg, 0,97 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (13 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (1,31 ml, 9,73 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 80 ºC durante 16 h en atmósfera de CO (0,17 MPa) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, diclorometano al 100 %) para dar 8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4] oxazin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 0,59 min, *m/z* = 277,8 $[M + H]^+$.

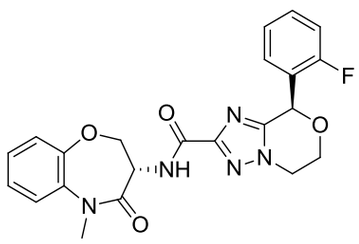
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,59 min, IEN+ [M+H] encontrado = 277,8.



Etapa 4:

ácido 8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxílico

Una mezcla de 8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4] oxazin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,72 mmol) e hidróxido potásico (80 mg, 1,44 mml) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 1 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se ajustó a pH = 3 mediante la adición de HCl 2 N. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar ácido 8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxílico en bruto (180 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

(8R)-8-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8 - dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida

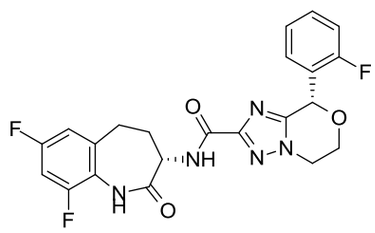
Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (50 mg, 0,26 mmol), ácido 8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxílico (102 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (49 mg, 0,26 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 36 % al 66 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 8-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (60 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

(8R)-8-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 1,825 min) (33 mg, 54,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,34 – 7,20 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 4H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 3,29 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,80 min, *m/z* = 438,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,80 min, IEN+ [M+H] encontrado = 438,1.

SFC: Columna: Chiralcel AD-3 50×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min Temp. de la columna: 40 ºC

Ejemplo 630



(8S)-8-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida

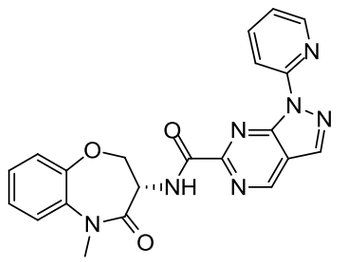
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 125**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 35 % al 75 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-8-(2-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (60 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico (30 mg) se separó por SFC quiral para dar: (8S)-8-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 1,588 min) (30 mg, 49,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 4,57 – 4,33 (m, 4H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 1H), 2,72 – 2,75 (m, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,79 min, *m/z* = 458,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,79 min, IEN+ [M+H] encontrado = 458,1.

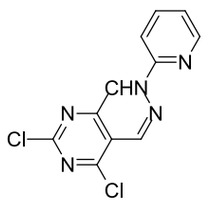
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel AD-3 50×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantenido 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 631

Método WX 138

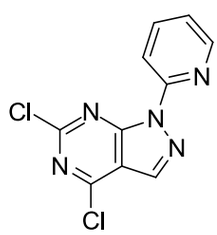


1-(2-piridil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-carboxamida



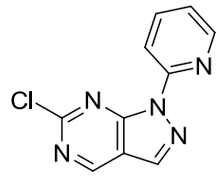
Etapa 1: N-[(Z)-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)metileneamino]piridin-2-amina

A una solución de 2,4,6-tricloro-5-pirimidincarboxaldehído (1,0 g, 4,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió 2-hidrazinopiridina (530 mg, 4,86 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h y se añadieron agua (20 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar N-[(Z)-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)metileneamino]piridin-2-amina (900 mg, 63 %) en forma de un sólido de color pardo, usado tal cual en la siguiente etapa.



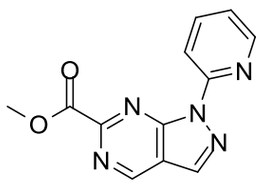
Etapa 2: 4,6-dicloro-1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidina

Una solución de N-[(Z)-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)metileneamino]piridin-2-amina (820 mg, 2,71 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 110 ºC durante 6 h en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 4,6-dicloro-1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (550 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



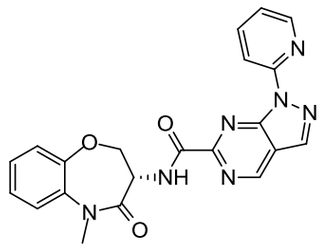
Etapa 3: 6-cloro-1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidina

A una mezcla de 4,6-dicloro-1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (550 mg, 2,07 mmol) y cinc (418 mg, 6,39 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidróxido de amonio (20 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y se ajustó a pH = 9 mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, F_R = 0,2) para proporcionar 6-cloro-1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (270 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (180 mg, 0,78 mmol),trietilamina (0,88 ml, 6,32 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (57 mg, 0,08 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 70 ºC en atmósfera de CO (0,24 MPa) durante 20 h y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo, F_R = 0,2) para proporcionar 1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (120 mg, 61 %) en forma de un aceite de color pardo, usado tal cual en la siguiente etapa.



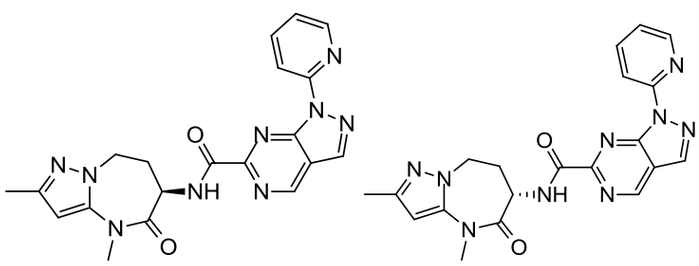
Etapa 6:

1-(2-piridil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-carboxamida

A una solución de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (23 mg, 0,12 mmol), 1-(2-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (30 mg, 0,12 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió trimetilaluminio (0,2 ml, 0,40 mol) en tolueno (10 ml). La mezcla se calentó a 110 ºC durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de metanol (5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 10:1, F_R = 0,5) para proporcionar
1-(2-piridil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d] pirimidin-6-carboxamida (5 mg, 9,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,53 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 5,12 – 5,07 (m, 1H), 4,73 – 4,69 (m, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 3,45 (s, 3H). T_R de CL-EM = 0,757 min, *m/z* = 416,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,757 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,0.

Ejemplos 632 y 633



1-(2-piridil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida y 1-(2-piridil)-N-[(6R)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida

Intercambio de éster-amida preparado de una forma similar al **Método WX 138**. El compuesto racémico se separó por SFC quiral para dar los enantiómeros asignados de forma arbitraria:

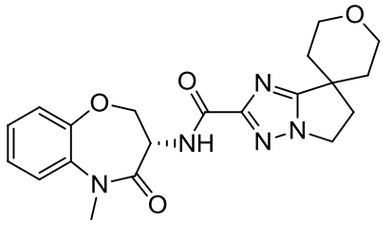
1-(2-piridil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 1,70 min) (14,5 mg, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,53 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,39 – 2,31 (m, 1H), 2,27 (s, 3H). T_R de CL-EM = 0,712 min, *m/z* = 418,0 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,712 min, IEN+ [M+H] encontrado = 418,0.

1-(2-piridil)-N-[(6R)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 2,07 min) (5,0 mg, 16 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,41 – 4,25 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,01 – 2,93 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H). T_R de CL-EM = 0,709 min, *m/z* = 418,0 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,709 min, IEN+ [M+H] encontrado = 418,0.

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD–3 50 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: mantenido al 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min Caudal: 4 ml/min Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 634

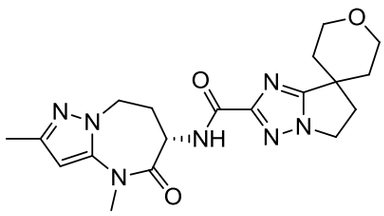


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidropirrolo [1,2-b][1.2.4]triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida

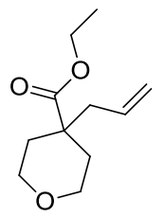
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 129**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 22 % al 52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il] espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida (15 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 5,03 – 4,98 (m, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 1H), 4,45 – 4,39 (m, 1H), 4,27 – 4,23 (m, 2H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,71 – 2,67 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 2H). T_R de CLEM = 1,58 min, m/z = 398,3 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,58 min, ESI+ encontrado [M+H] = 398,3.

Ejemplo 635

Método WX 131



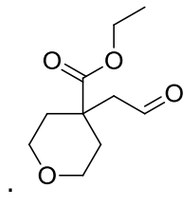
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5 ,6- dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida



Etapa 1: 4-aliltetrahidropiran-4-carboxilato de etilo

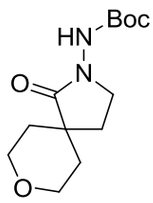
A una solución de tetrahidropiran-4-carboxilato de etilo (10,0 g, 63,22 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió diisopropilazanida de litio (2 N en tetrahedron, 32,91 ml, 65,81 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 30 min y después se añadió bromuro de alilo (9,2 g, 75,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para

proporcionar 4-aliltetrahidropiran-4-carboxilato de etilo en bruto (9,0 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



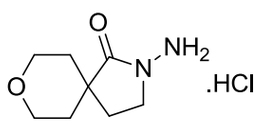
Etapa 2: 4-(2-oxoetil)tetrahidropiran-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-aliltetrahidropiran-4-carboxilato de etilo (9,0 g, 45,39 mmol), tetróxido de osmio (500 mg, 1,97 mmol) y peryodato sódico (14,5 g, 68,09 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (100 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-oxoetil)tetrahidropiran-4-carboxilato de etilo (4,0 g, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



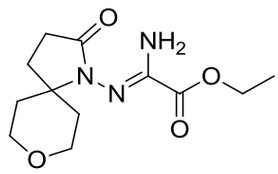
Etapa 3: N-(1-oxo-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de 4-(2-oxoetil)tetrahidropiran-4-carboxilato de etilo (4,0 g, 19,98 mmol) en ácido acético (20 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió hidrazincarboxilato de terc-butilo (3,17 g, 23,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y se añadió cianoborohidruro sódico (3,77 g, 59,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 6 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 17 % al 47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-(1-oxo-8-oxa-2-azaespiro[4.5] decan-2-il)carbamato de terc-butilo (1,0 g, 18 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: clorhidrato de 2-amino-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona

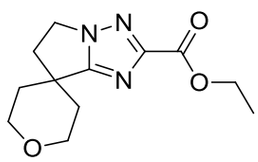
A una solución de N-(1-oxo-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,74 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió HCl (4 N en acetato de etilo, 10,0 ml, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a 35 ºC durante 12 h y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-amino-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona en bruto (120 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5:

2-amino-2-((2-oxo-8-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-1-il)imino)acetato de (Z)-etilo

A una solución de clorhidrato de 2-amino-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona (100 mg, 0,59 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (256 mg, 1,76 mmol). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida para dar (2Z)-2-amino-2-[(2-oxo-8-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-1-il)imino]acetato de etilo en bruto (130 mg, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 1,43 min, m/z = 270,1 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,43 min, ESI+ encontrado [M+H] = 270,1.

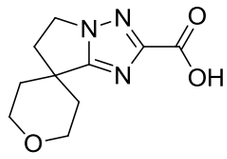


Etapa 6:

2,3,5,5',6,6'-hexahidroespiro[piran-4,7'-pirrolo[1,2-b] [1.2.4]triazol]-2'-carboxilato de etilo

Una mezcla de (Z)-2-amino-2-[(2-oxo-8-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-1-il)imino]acetato (180 mg, 0,67 mmol) y oxicloruro de fósforo (5 ml, 53,28 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se calentó a 120 ºC durante 1 h y se enfrió. La mezcla se inactivó lentamente mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico al 20 % (20 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para proporcionar espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxilato de etilo

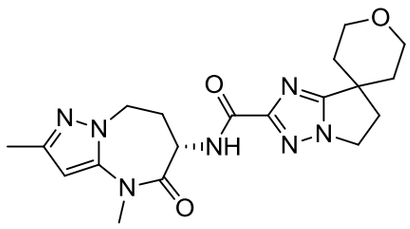
(85 mg, 51 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 7:

ácido 2,3,5,5',6,6'-hexahidroespiro[piran-4,7'-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol]-2'-carboxílico

Una mezcla de espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4] triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxilato de etilo (80 mg, 0,32 mmol) e hidróxido de litio (153 mg, 6,37 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. Después de la evaporación del disolvente orgánico, la mezcla se ajustó a pH = 6 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar ácido espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4] triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxílico en bruto (60 mg, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 8:

N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5 ,6- dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida

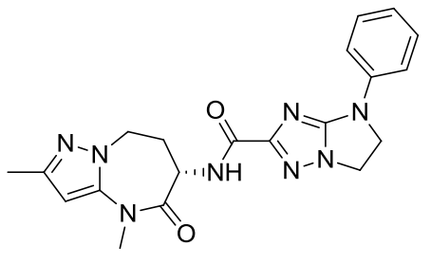
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 129**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 22 % al 52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida (6,7 mg, 18,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,11 (s, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 1H), 4,37 – 4,16 (m, 4H), 4,06 – 4,02 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,86 – 2,84 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 4H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,82 – 1,71 (m, 2H). T_R de CLEM = 1,13 min,

m/z = 400,2 $[M + H]^+$.

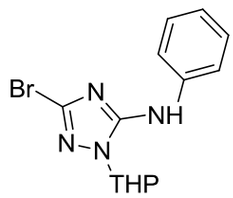
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,13 min, ESI+ encontrado [M+H] = 400,2.

Ejemplo 636

Método WX 134

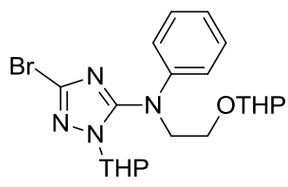


4-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6- dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida



Etapa 1: 3-bromo-N-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina

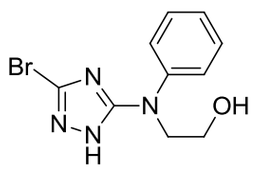
A una solución de anilina (329 mg, 3,54 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron bis(trimetilsilil)amida de litio (1 N en tetrahedron, 12,86 ml, 12,86 mmol), y después 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (500 mg, 1,61 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-N-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (500 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2:

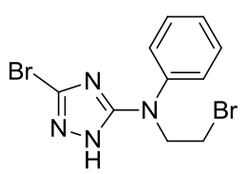
3-bromo-N-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina

A una solución de yoduro sódico (232 mg, 1,55 mmol) y 3-bromo-N-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (500 mg, 1,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro sódico (60 %, 62 mg, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 0,5 horas y después se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (408 mg, 1,95 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 ºC durante 15 h más y después se diluyó con agua enfriada con hielo (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para dar 3-bromo-N-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (500 mg, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



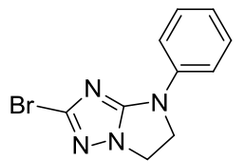
Etapa 3: 2-((3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)(fenil)amino)etanol

Una mezcla de 3-bromo-N-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (500 mg, 1,11 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (126 mg, 1,11 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 15 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(N-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,6-difluoro-anilino)etanol en bruto (200 mg, 64 %) en forma de un aceite de color pardo. T_R de CLEM = 1,315 min, m/z = 283,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,315 min, IEN+ [M+H] encontrado = 283,2.



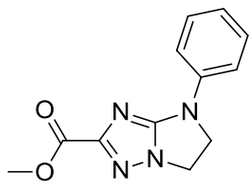
Etapa 4: 3-bromo-N-(2-bromoetil)-N-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-amina

Una mezcla de 2-(N-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,6-difluoro-anilino)etanol (100 mg, 0,35 mmol) y tribromuro de fosforilo (101 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 50 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-N-(2-bromoetil)-N-(2,6-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (100 mg, 82 %) en forma de un aceite de color pardo. T_R de CLEM = 0,719 min, m/z = 346,8 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,719 min, IEN+ [M+H] encontrado = 346,8.



Etapa 5: 2-bromo-4-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4]triazol

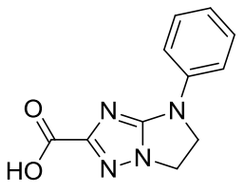
Una mezcla de 3-bromo-N-(2-bromoetil)-N-(2,6-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (90 mg, 0,26 mmol) y carbonato potásico (36 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 15 h y después se diluyó con agua enfriada con hielo (3 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-4-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b] [1.2.4]triazol (50 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6: 4-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de metilo

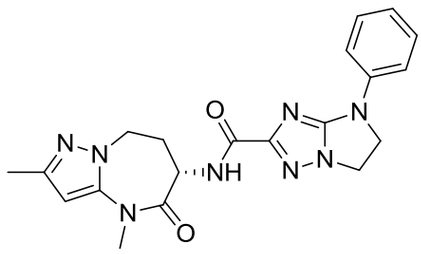
Una mezcla de 2-bromo-4-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4]triazol (50 mg, 0,19 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (13 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (191 mg, 1,88 mmol) en metanol (40 ml) se calentó a 70 ºC durante 12 h en atmósfera de CO (0,28 MPa) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de metilo (45 mg,

98 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 1,535 min, m/z = 245,3 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,535 min, IEN+ [M+H] encontrado = 245,3.



Etapa 7: ácido 4-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico

Una mezcla de 4-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4]triazolo-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de litio (20 mg, 0,82 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 3 mediante la adición de HCl 1 N y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-fenil-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico en bruto (40 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 1,309 min, m/z = 230,9 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,309 min, IEN+ [M+H] encontrado = 230,9.



Etapa 8:

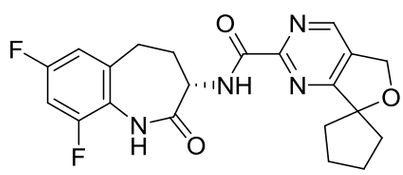
4-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6- dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 4-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico (40 mg, 0,17 mmol), (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (33 mg, 0,17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (56 mg, 0,42 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (80 mg, 0,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 35 % a 65 %/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar 4-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (3,5 mg, 5 %) en forma de un sólido

de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,63 – 4,51 (m, 3H), 4,48 – 4,41 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,91 – 2,84 (m, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,752 min, m/z = 407,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,752 min, IEN+ [M+H] encontrado = 407,1

Ejemplo 637

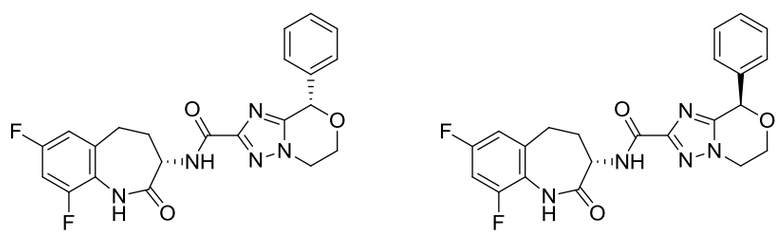


N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentan]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 164**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 38 % al 68 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il] espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentan]-2-carboxamida (30,3 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 4H), 1,98 – 1,87 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,714 min, m/z = 414,9 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,714 min, ESI+ encontrado [M+H] = 414,9.

Ejemplos 638 y 639



(8S)-8-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida y (8R)-8-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 121**. El material racémico (30 mg) se separó por SFC quiral para dar:

(8S)-8-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,962 min) (9,4 mg, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,34 (m, 5H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 2H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,955 min, *m/z* = 440,2 $[M + H]^+$.

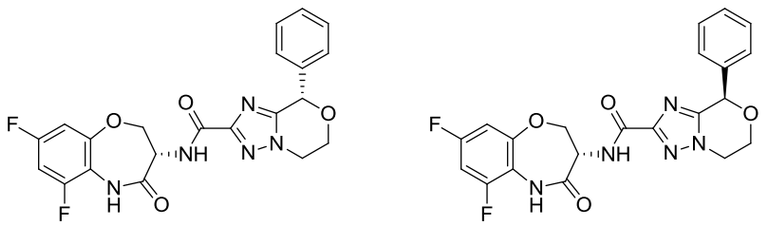
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,955 min, IEN+ [M+H] encontrado = 440,2

(8R)-8-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,392 min) (8,8 mg, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,34 (m, 5H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,32 (m, 2H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,955 min, *m/z* = 440,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,955 min, IEN+ [M+H] encontrado = 440,2

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplos 640 y 641



(8S)-8-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida y

(8R)-8-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 121**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 17 % al 47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (40 mg, 42 %). El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

(8S)-8-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,810 min) (7,7 mg, 19 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 – 7,35 (m, 5H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,09 – 5,01 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,51 – 4,46 (m, 2H), 4,42 – 4,33 (m, 2H), 4,26 – 4,17 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,956 min, *m/z* = 442,1 $[M + H]^+$.

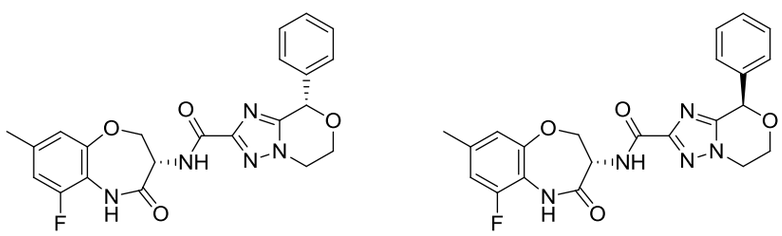
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,956 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,1.

(8R)-8-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,392 min) (7,9 mg, 19 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 – 7,33 (m, 5H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,09 – 5,01 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 2H), 4,40 – 4,33 (m, 2H), 4,26 – 4,17 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,961 min, *m/z* = 442,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,961 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,1

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplos 642 y 643



(8S)-8-fenil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8- dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida y

(8R)-8-fenil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8- dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 121**. El material racémico (30 mg) se separó por SFC quiral para dar:

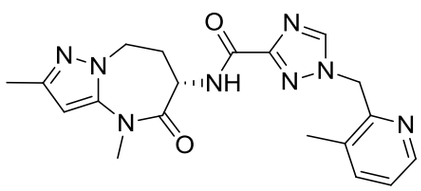
(8S)-8-fenil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 5,076 min) (10,9 mg, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 – 7,36 (m, 5H), 6,89 – 6,83 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 1H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 4,52 – 4,33 (m, 5H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 2,33 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,988 min, *m/z* = 438,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,988 min, IEN+ [M+H] encontrado = 438,2

(8R)-8-fenil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,374 min) (11 mg, 37 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44-7,36 (m, 5H), 6,90 – 6,82 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,52 – 4,33 (m, 5H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 2,33 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,994 min, *m/z* = 438,1 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,994 min, IEN+ [M+H] encontrado = 438,1

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 644



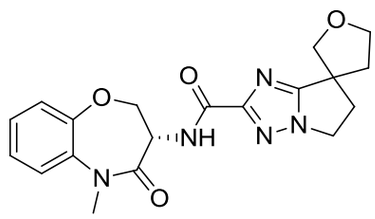
1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 019**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 13-43 %/hidróxido de

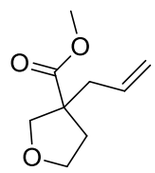
amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (8,0 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,27 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,85 – 2,83 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,23 (m, 4H). T_R de CL-EM =1,258 min, m/z = 395,1 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,258 min, IEN+ [M+H] encontrado = 395,1.

Ejemplo 645

Método WX 129

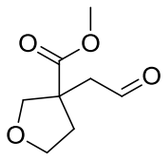


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidropirrolo [1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida



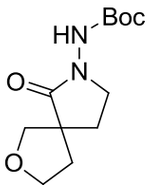
Etapa 1: 3-aliltetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo

A una solución de tetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo (2,6 g, 19,98 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)azanida sódica (1 N en tetrahidrofurano, 20,0 ml, 20,0 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 30 min y después se añadió yoduro de alilo (5,0 g, 29,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 15 min más y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-aliltetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo (1,9 g, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



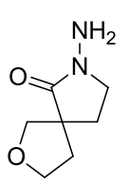
Etapa 2: 3-(2-oxoetil)tetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-aliltetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo (1,9 g, 11,16 mmol), tetróxido de osmio (100 mg, 0,39 mmol) y peryodato sódico (4,77 g, 22,33 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (30 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(2-oxoetil)tetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: (6-oxo-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)carbamato de terc-butilo

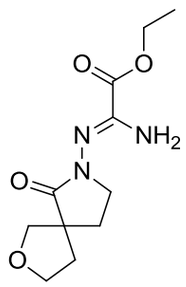
A una solución de 3-(2-oxoetil)tetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo (1,1 g, 6,39 mmol) en ácido acético (7,5 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió hidrazincarboxilato de terc-butilo (1,01 g, 7,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y se añadió cianoborohidruro sódico (1,2 g, 19,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-(1-oxo-7-oxa-2-azaespiro[4.4]nonan-2-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 31 %) en forma de sólidos de color blanco, usados tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 7-amino-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-6-ona

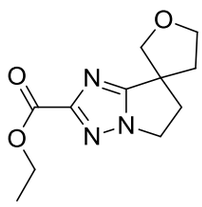
A una solución de N-(1-oxo-7-oxa-2-azaespiro[4.4]nonan-2-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,95 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió HCl (4 N en acetato de

etilo, 5,0 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se ajustó a pH = 10 mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (8 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-amino-7-oxa-2-azaespiro[4.4]nonan-1-ona (200 mg, 66 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5: 2-amino-2-((6-oxo-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)imino)acetato de (Z)-etilo

A una solución de 2-amino-7-oxa-2-azaespiro[4.4]nonan-1-ona (200 mg, 1,28 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (929 mg, 6,40 mmol). La mezcla se calentó a 40 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida para proporcionar (2Z)-2-amino-2-[(2-oxo-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-1-il)imino]acetato de etilo en bruto (150 mg, 46 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

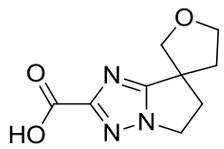


Etapa 6:

espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxilato de etilo

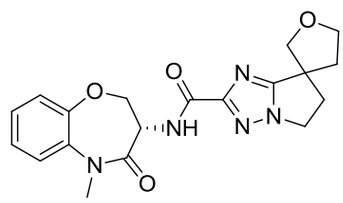
Una solución de (2Z)-2-amino-2-[(2-oxo-7-oxa-1-azaespiro[4.4]nonan-1-il)imino]acetato de etilo (150 mg, 0,59 mmol) en oxicloruro de fósforo (5 ml, 56,09 mmol) se calentó a 120 ºC durante 1 h y se enfrió. La mezcla se inactivó lentamente mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico al 20 % (20 ml) y salmuera (30 ml), se secaron

sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para proporcionar espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxilato de etilo (80 mg, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 7: ácido espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2- carboxílico

Una mezcla de espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxilato de etilo (80 mg, 0,34 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (141 mg, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (3 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). La solución se ajustó a pH = 5 mediante la adición de HCl 1 N (5 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxílico en bruto (40 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

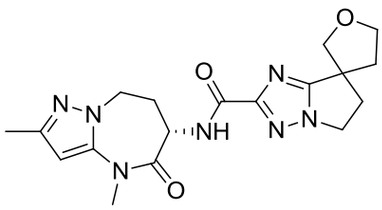


Etapa 8: N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidropirrolo [1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida

Una mezcla de ácido espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 0,21 mmol) y (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (18 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 15 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 32-62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar

N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b] [1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida (8,6 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,00 – 4,84 (m, 1H), 4,61 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,13 – 4,09 (m, 1H), 4,03 – 4,00 (m, 1H), 3,95 – 3,91 (m, 1H), 3,88 – 3,85 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 2H), 2,40 – 2,35 (m, 1H), 2,21 – 2,18 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,713 min; *m/z* = 384,0 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,713 min, IEN+ [M+H] encontrado = 384,0.

Ejemplo 646



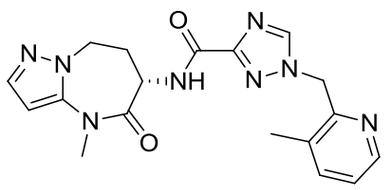
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5 ,6- dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 129**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 28 % al 58 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida (5,9 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,11 (s, 1H), 4,54 – 4,52 (m, 1H), 4,53 – 4,24 (m, 4H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 4,05 – 4,01 (m, 1H), 3,94 – 3,92 (m, 1H), 3,89 – 3,86 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 3H), 2,40 – 2,35 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24 – 2,19 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,626 min; *m/z* = 386,0 $(M+H)^+$.

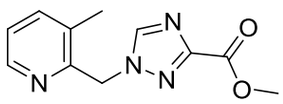
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,626 min, IEN+ [M+H] encontrado = 386,0.

Ejemplo 647

Método WX 019



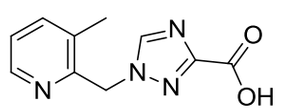
1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

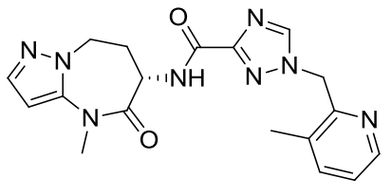
A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadieron carbonato potásico (435 mg, 3,15 mmol) y 2-(clorometil)-3-metilpiridina (223 mg, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (150 mg, 41 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CL-EM =0,302 min, m/z = 232,9 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,302 min, IEN+ [M+H] encontrado = 232,9.



Etapa 2: ácido 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,43 mmol) e hidróxido de litio hidrato (90 mg, 2,15 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (5 ml, 2:2:1) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl 1 M. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (90 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



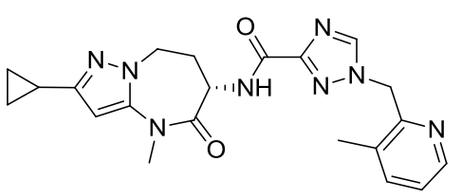
Etapa 3:

1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5-ona (25 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (29 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (39 mg, 0,21 mmol) y ácido 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (30 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 10-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar
N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-[(3-metil-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (7 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,52 – 4,39 (m, 2H), 4,32 – 4,28 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 1H). T_R de CL-EM =1,135 min, m/z = 381,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,135 min, IEN+ [M+H] encontrado = 381,2.

Ejemplo 648



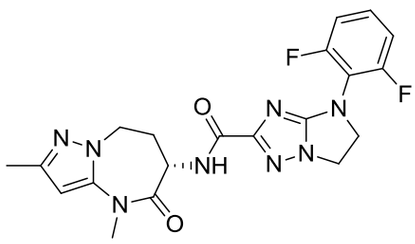
1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 019**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 18-48 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-

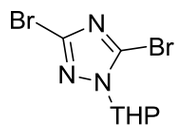
oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (7,4 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 1,91 – 1,87 (m, 1H), 0,94 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,73 (m, 2H). T_R de CL-EM =1,357 min, m/z = 421,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,357 min, IEN+ [M+H] encontrado = 421,2.

Ejemplo 649

Método WX 133

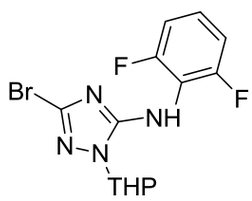


4-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida



Etapa 1: 3,5-dibromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol

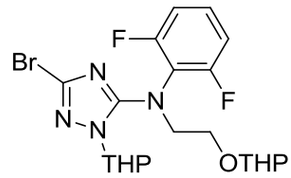
Una mezcla de 3,4-dihidro-2H-pirano (13,19 g, 156,85 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico (1,35 g, 7,84 mmol) y 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (10,0 g, 44,08 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se calentó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (11 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2:

3-bromo-N-(2,6-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina

A una solución de 2,6-difluoroanilina (1,83 g, 14,15 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron bis(trimetilsilil)amida de litio (1 N en tetrahedron, 12,86 ml, 12,86 mmol) y después 3,5-dibromo-1-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol (2,0 g, 6,43 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 15 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-N-(2,6-difluorofenil)-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-amina (1,2 g, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

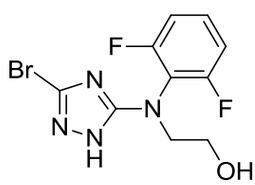


Etapa 3:

3-bromo-N-(2,6-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina

A una solución de y 5-bromo-N-(2,6-difluorofenil)-2-tetrahidropiran-2-il-1,2,4-triazol-3-amina (700 mg, 1,95 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro sódico (60 %, 78 mg, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 0,5 h y después se añadieron 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (408 mg, 1,95 mmol) y yoduro sódico (292 mg, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 15 h y se vertió en agua enfriada con hielo (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para dar 5-bromo-N-(2,6-difluorofenil)-2-tetrahidropiran-2-il-N-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-amina (800 mg, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,893 min, m/z = 508,9 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,893 min, IEN+ [M+H] encontrado = 508,9.

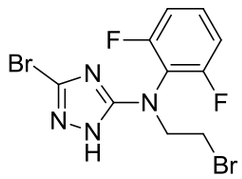


Etapa 4:

2-((3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)(2,6-difluorofenil)amino)etanol

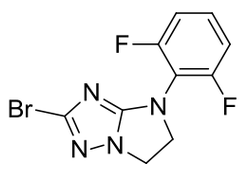
Una mezcla de 5-bromo-N-(2,6-difluorofenil)-2-tetrahidropiran-2-il-N-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)-1,2,4-triazol-3-amina (300 mg, 0,62 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (70 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 15 ºC durante 15 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(N-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,6-difluoro-anilino)etanol en bruto (160 mg, 81 %) en forma de un aceite de color pardo sin más purificación. T_R de CLEM = 0,551 min, m/z = 318,9 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,551 min, ESI+ encontrado $[M+H]^+$ = 318,9.



Etapa 5: 3-bromo-N-(2-bromoetil)-N-(2,6-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina

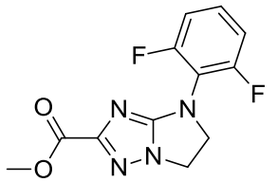
Una mezcla de 2-(N-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,6-difluoro-anilino)etanol (160 mg, 0,50 mmol) y tribromuro de fosforilo (144 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 50 ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-N-(2-bromoetil)-N-(2,6-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (100 mg, 52 %) en forma de un aceite de color pardo. T_R de CLEM = 1,149 min, m/z = 382,9 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 1,149 min, IEN+ [M+H] encontrado = 382,9.



Etapa 6: 2-bromo-4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4]triazol

Una mezcla de 3-bromo-N-(2-bromoetil)-N-(2,6-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (100 mg, 0,26 mmol) y carbonato potásico (36 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por

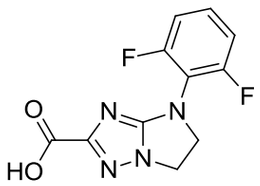
cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol (65 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 0,612 min, m/z = 300,1 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,612 min, IEN+ [M+H] encontrado = 300,1.



Etapa 7:

4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-imidazo [1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de metilo

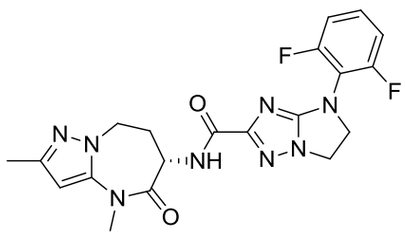
Una mezcla de 2-bromo-4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol (60,0 mg, 0,20 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (13 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,99 mmol) en metanol (40 ml) se calentó a 70 ºC durante 12 h en atmósfera de CO (0,28 MPa) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidroimidazo [1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de metilo (30 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 0,566 min, m/z = 280,8 $[M + H]^+$, CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,566 min, IEN+ [M+H] encontrado = 280,8.



Etapa 8: ácido 4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,2-b][1.2.4] triazol-2-carboxílico

Una mezcla de 4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4] triazol-2-carboxilato de metilo (30 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de litio (13 mg, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 3 mediante la adición de HCl 1 N y se concentraron a presión reducida para proporcionar

4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de metilo en bruto (30 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 0,263 min, m/z = 267,0 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,263 min, IEN+ [M+H] encontrado = 267,0.



Etapa 9:

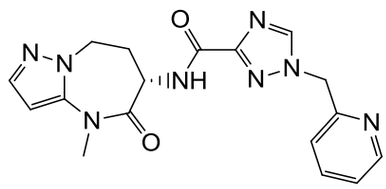
4-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4] triazol-2-carboxílico (25 mg, 0,09 mmol), (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (17 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida (40 mg, 0,21 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 35 % a 65 %/HCl al 0,05 % en agua y acetonitrilo) para proporcionar 4-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (6,5 mg, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 3H), 4,60 – 4,53 (m, 2H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,745 min, m/z = 443,0 $[M + H]^+$.

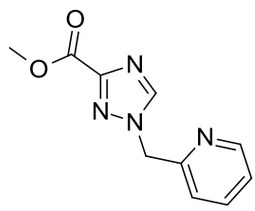
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,745 min, IEN+ [M+H] encontrado = 443,0

Ejemplo 650

Método WX 028

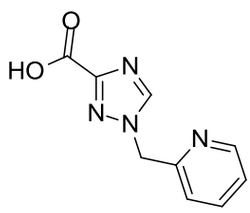


1-(2-piridilmetil)-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



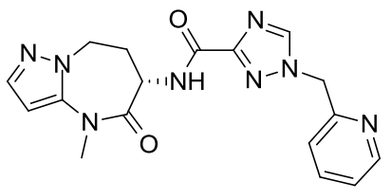
Etapa 1: 1-(2-piridilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 15,7 mmol), carbonato potásico (4,35 g, 31,5 mmol) y 2-(bromometil)piridina (2,71 g, 15,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-piridilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).



Etapa 2: ácido 1-(2-piridilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-(2-piridilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,29 mmol) e hidróxido potásico (0,26 g, 4,58 mmol) en etanol (8 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 2 h a 25 ºC. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se ajustó a pH = 6 mediante la adición de HCl 2 N y se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-(2-piridilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (0,70 g, 149 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

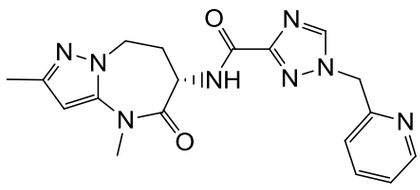


Etapa 3:

1-(2-piridilmetil)-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de 1-hidroxibenzotriazol (7,5 mg, 0,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se le añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (79 mg, 0,42 mmol), (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,28 mmol) y ácido 1-(2-piridilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (56 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1-(2-piridilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (95,6 mg, 89,9 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,55 – 4,42 (m, 2H), 4,31 – 4,29 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,25 min, m/z = 367,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,25 min, IEN+ [M+H] encontrado = 367,2

Ejemplo 651

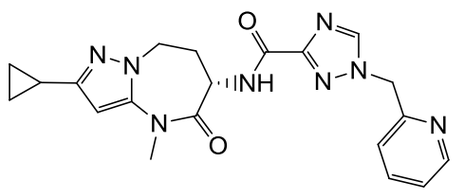


1-(2-piridilmetil)-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin- 6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 028**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2-piridilmetil)-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (64,3 mg, 63 %) en forma

de un semisólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,57 – 4,48 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 4H). T_R de CLEM = 0,652 min, m/z = 381,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,652 min, IEN+ [M+H] encontrado = 381,2.

Ejemplo 652

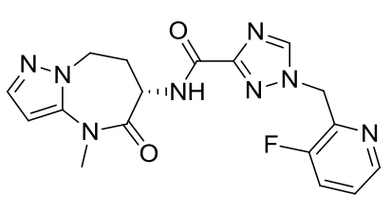


1-(2-piridilmetil)-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 028**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-(2-piridilmetil)-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70,3 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,84 (m, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 4,18 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 1H), 1,93 – 1,90 (m, 1H), 0,96 – 0,93 (m, 2H), 0,76 – 0,74 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,747 min, m/z = 407,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2 min) tiempo de retención 0,747 min, IEN+ [M+H] encontrado = 407,2.

Ejemplo 653

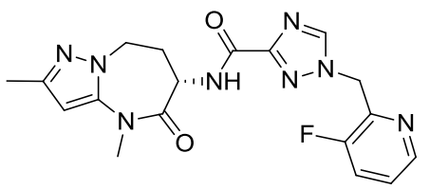


1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

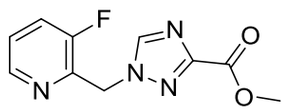
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 025**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (16 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,52 – 4,38 (m, 2H), 4,29 – 4,26 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,05 min, *m/z* = 385,1 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,05 min, ESI+ encontrado [M+H] = 385,1.

Ejemplo 654

Método WX 025

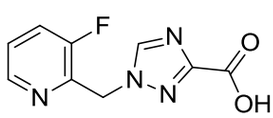


1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



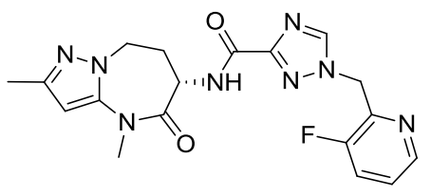
Etapa 1: 1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (128 mg, 1,01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (1746 mg, 12,63 mmol) y 2-(bromometil)-3-fluoro-piridina (240 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (120 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ 8*,32 (s, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).



Etapa 2: ácido 1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,51 mmol) e hidróxido de litio (114 mg, 4,75 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar ácido 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (80 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.

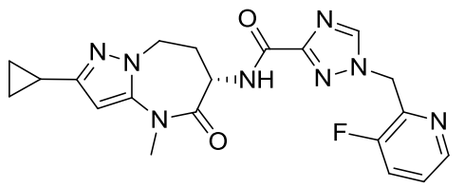


Etapa 3:

1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (26 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (38 mg, 0,20 mmol) y ácido 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (30 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (31 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,53 – 4,49 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,24 (s, 3H). T_R de CLEM = 1,17 min, *m/z* = 399,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,17 min, ESI+ encontrado [M+H] = 399,2.

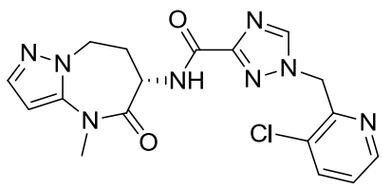
Ejemplo 655



1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 025**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (38 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,75 – 0,69 (m, 2H). T_R de CLEM = 1,35 min, m/z = 425,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,35 min, ESI+ encontrado [M+H] = 425,2.

Ejemplo 656



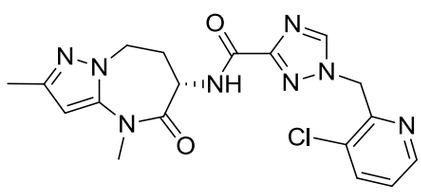
1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 022**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (44 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,81 – 2,80 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,21 min,

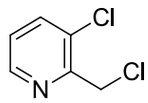
m/z = 401,1 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,21 min, ESI+ encontrado [M+H] = 401,1.

Ejemplo 657

Método WX 022

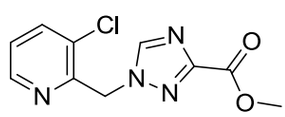


1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 3-cloro-2-(clorometil)piridina

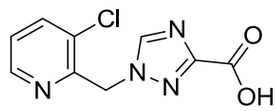
A una solución en agitación de (3-cloro-2-piridil)metanol (120 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió cloruro de tionilo (497 mg, 4,18 mmol) a 25 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La solución se ajustó a pH = 11 mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y después se extrajo con diclorometano (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 3-cloro-2-(clorometil)piridina en bruto (130 mg, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 1-((3-cloropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo

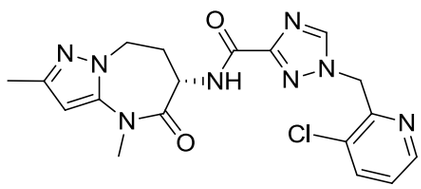
A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (102 mg, 0,80 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron 3-cloro-2-(clorometil)piridina (130 mg, 0,80 mmol) y carbonato potásico (333 mg, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar

1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (125 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, *J* = 1,4, 4,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).



Etapa 3: ácido 1-((3-cloropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (125 mg, 0,50 mmol) e hidróxido de litio (104 mg, 4,35 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 16 h a 25 ºC. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante la adición de HCl 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 1-[(3-cloro-2-piridil)metil] -1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (110 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4:

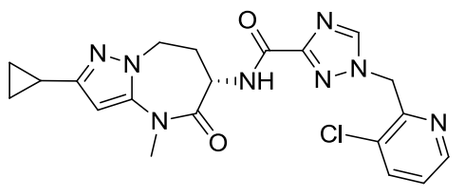
1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en agitación de ácido 1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (35 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (29 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol) y (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (31 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (45 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,24 (s, 3H). T_R de CLEM = 1,26 min, m/z = 415,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3

min) tiempo de retención 1,26 min, ESI+ encontrado [M+H] = 415,1.

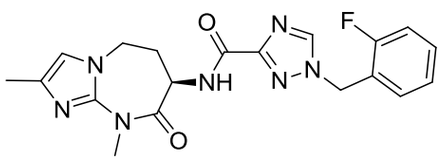
Ejemplo 658



1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 022**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (37 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,81 – 2,80 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,44 min, m/z = 441,1 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,44 min, ESI+ encontrado [M+H] = 441,1.

Ejemplo 659



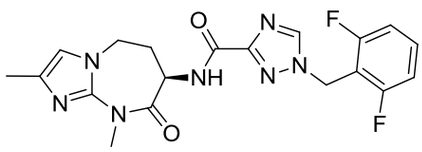
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 091**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1-[(2-fluorofenil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (35 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3] diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 3,433 min) (15,5 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 4H). T_R de CLEM = 1,819 min; m/z = 398,1 (M+H)+. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,819 min, IEN+ [M+H] encontrado = 398,1

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: 40 % de etanol (DEA al 0,05 %) en CO_2 Caudal: 2,5 ml/min Temp. de la columna: 35 ºC.

Ejemplo 660



1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

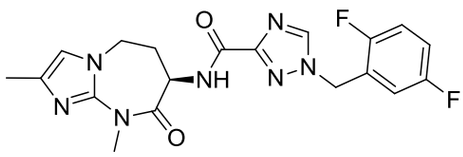
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 091**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (35 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3] diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,195 min) (18,7 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 4H). T_R de CLEM = 1,817 min; m/z = 416,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,817 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y

mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 661



1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 091**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 20 % al 50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (50 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. La mezcla racémica se separó por SFC quiral para dar:

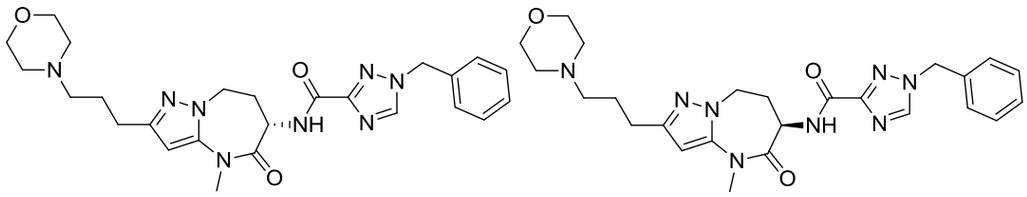
1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,786 min) (21,5 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,31 – 2,15 (m, 4H). T_R de CLEM = 1,852 min; m/z = 416,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,852 min, IEN+ [M+H] encontrado = 416,1

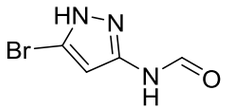
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 100 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 662

Método WX 082

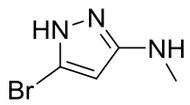


1-bencil-N-(6S)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-(6R)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



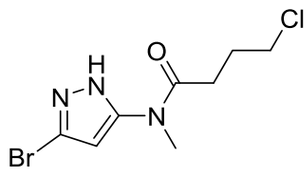
Etapa 1: *N*-(5-bromo-1H-pirazol-3-il)formamida

La solución del compuesto 5-bromo-1H-pirazol-3-amina (500 g, 3,1 mol) en ácido fórmico (1,5 l) se calentó a reflujo a 110 ºC durante 3 h. El análisis por TLC (diclorometano:metanol = 10: 1, F_R = 0,35) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó dos veces con 2-metoxi-2-metilpropano (1 l) para proporcionar *N*-(5-bromo-1H-pirazol-3-il)formamida (538 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



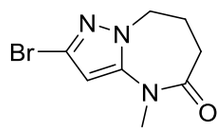
Etapa 2: 5-bromo-N-metil-1H-pirazol-3-amina

Con dos reacciones realizadas en paralelo, a la solución de hidruro de litio y aluminio (105 g, 2,8 mol) en tetrahidrofurano (2,6 l) se le añadió el compuesto *N*-(5-bromo-1H-pirazol-3-il)formamida (265 g, 1,4 mol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 10 ºC durante 16 h. Las dos reacciones se combinaron y la mezcla de reacción se inactivó con agua (106 ml) y una solución al 15 % de NaOH (106 ml). El sólido resultante se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (2 x 2 l). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1~3:1) para proporcionar 5-bromo-N-metil-1H-pirazol-3-amina (200 g, rendimiento del 41 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,85 (s, 2 H), 2,70-2,79 (m, 3 H).



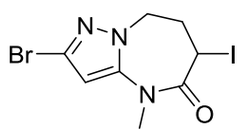
Etapa 3: N-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)-4-cloro-N-metilbutanamida

La solución del compuesto 5-bromo-N-metil-1H-pirazol-3-amina (175 g, 1,0 mol) y el compuesto cloruro de 4-clorobutanoílo (661 g, 4,7 mol) se agitó a 60 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (800 ml) a -30 ºC, se dejó calentar a 0 ºC y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se neutralizó con NaOH ac. (10 M) a pH 6, la mezcla se concentró, se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 1:0 ~ 30:1) para proporcionar *N*-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)-4-cloro-N-metilbutanamida (180 g, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 4: 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

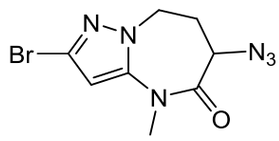
Con dos reacciones realizadas en paralelo a una solución del compuesto *N*-(3-bromo-1H-pirazol-5-il)-4-cloro-N-metilbutanamida (100 g, 356 mmol) en acetonitrilo (1 l) se le añadió carbonato de cesio (232 g, 713 mmol) y se agitó a 30 ºC durante 16 h. Las dos reacciones se combinaron para el tratamiento, el Cs_2CO_3 se filtró y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1~1:1) para proporcionar 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (110 g, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5: 2-bromo-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-

A la solución del compuesto 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (100 g, 410 mmol) en diclorometano (2 l) se le añadió *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiletan-1,2-diamina (143 g, 1,23 mol) y se agitó a -15 ºC durante 0,5 h, seguido de la adición gota a gota de yodo(trimetil)silano (246 g, 1,23 mol) a -15 ºC

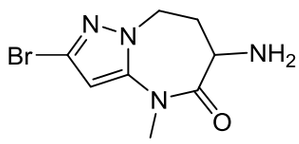
durante 1,5 h. Posteriormente, se añadió yodo (312 g, 1,23 mol) y la mezcla de reacción se agitó a -15 ºC 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 ac. (10 M, 1 l), se filtró, se lavó con salmuera (1 l), se extrajo con diclorometano (2 x 3 l), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 2-bromo-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (170 g, en bruto) en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 6:

6-azido-2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A la solución del compuesto 2-bromo-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (170 g, 460 mmol) en dimetilformamida (500 ml) se le añadió azida sódica (45 g, 670 mol) y se agitó a 30 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 2 l), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar
6-azido-2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (100 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

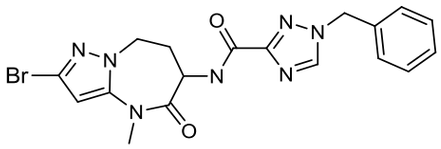


Etapa 7:

6-amino-2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

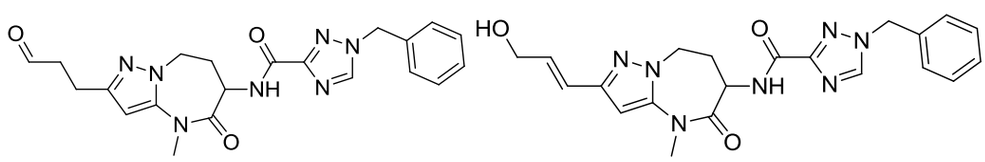
A la solución del compuesto 6-azido-2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (100 g, 350 mmol) en metanol (1 l) se le añadió Pd/C (15 g) y la mezcla se agitó a 30 ºC durante 16 h en atmósfera de H_2 (0,21 MPa). El Pd/C se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con una columna de sílice ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1 ~ 0:1) para proporcionar
6-amino-2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (50 g,

rendimiento: 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,43 (s, 1 H), 4,17-4,27 (m, 1 H), 4,05 (ddd, *J*= 14,6, 12,7, 6,7 Hz, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 3,13-3,17 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 1,73-1,83 (m, 1 H).



Etapa 8: 1-bencil-N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 6-amino-2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (4,0 g, 15,44 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (3,1 g, 23,16 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,4 g, 23,16 mmol) y ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (3,8 g, 18,53 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se agitó durante 20 min. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar 1-bencil-N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (6,8 g, rendimiento del 99 %) en forma de sólidos de color blanco, usados tal cual en la siguiente etapa.

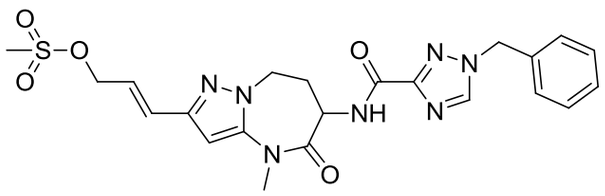


Etapa 9:

1-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(3-oxopropil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y (E)-1-bencil-N-(2-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 1-bencil-N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (300 mg, 0,68 mmol), N,N-diisopropiletilamina (262 mg, 2,03 mmol), alcohol alílico (118 mg, 2,03 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (34 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 80 ºC durante 12 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,

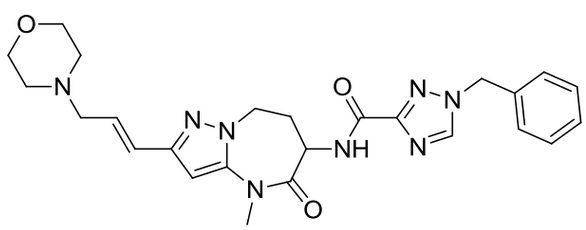
malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar una mezcla de 1-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(3-oxopropil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y (E)-1-bencil-N-(2-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (250 mg, 88 %, proporción 3:7) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 10:

[(E)-3-[6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]alil]metanosulfonato

A una solución de (E)-1-bencil-N-(2-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron trietilamina (38 mg, 0,30 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (16 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 12 h. La mezcla se lavó con salmuera (5 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar [(E)-3-[6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]alil]metanosulfonato en bruto (35 mg, 74 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

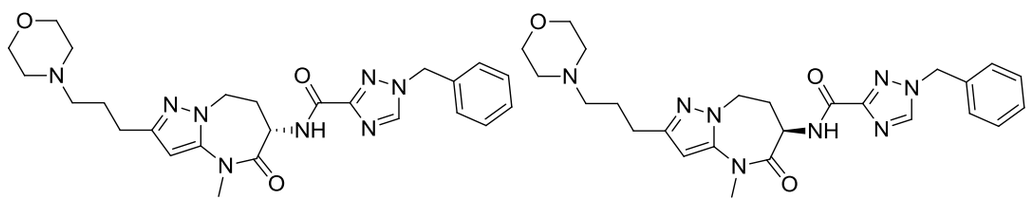


Etapa 11:

1-bencil-N-[4-metil-2-[(E)-3-morfolinoprop-1-enil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de [(E)-3-[6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]alil]metanosulfonato (35 mg,

0,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron carbonato potásico (48 mg, 0,35 mmol) y morfolina (18 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 ºC durante 1 h y después se vertió en agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 1-bencil-N-[4-metil-2-[(E)-3-morfolinoprop-1-enil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4- triazol-3-carboxamida en bruto (30 mg, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 12:

1-bencil-N-(6S)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-(6R)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 1-bencil-N-[4-metil-2-[(E)-3-morfolinoprop-1-enil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (30 mg, 0,06 mmol) y Pd/C (10 %, 19 mg, 0,02 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC ((acetonitrilo al 20-50 %/NH_3 al 0,05 %·H_2O en agua)) para dar 1-bencil-N-[4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (15 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se separaron dos lotes del material racémico (40 mg) por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-(6S)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, Tiempo de retención = 4,402 min) (18,3 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,27 – 4,23 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,83 – 2,80 (m, 1H), 2,66 – 2,48 (m, 8H), 2,26 – 2,24 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 2H). T_R de CL-EM = 1,449 min, m/z = 493,3 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,449 min, IEN+ [M+H] encontrado = 493,3.

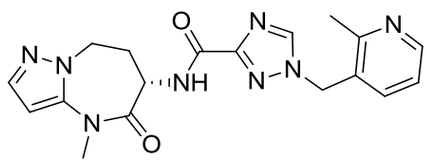
1-bencil-N-(6R)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, Tiempo de retención = 4,483 min) (18,8 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 3,69 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,83 – 2,80 (m, 1H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 6H), 2,26 – 2,24 (m, 1H), 1,89 – 1,86 (m, 2H). T_R de CL-EM = 1,449 min, m/z = 493,3 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,449 min, IEN+ [M+H] encontrado = 493,3.

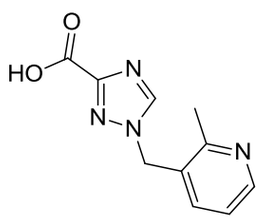
Condición de SFC: Columna: chiralpak AD-3 (100×4,6 mm), 3 um fase móvil: A: CO2; B: MeOH (DEA al 0,05 %) gradiente: de 5% a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 663

Método WX 031



1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

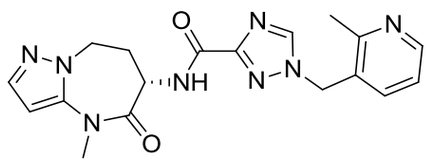


Etapa 1: ácido 1-[(2-metil-3-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (239 mg, 1,88 mmol), carbonato potásico (520 mg, 3,76 mmol) y 3-(bromometil)-2-metil-piridina (350 mg, 1,88 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar

1-[(2-metil-3-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo en bruto (0,30 g, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo.

El producto en bruto anterior se diluyó con agua (5 ml) y se agitó durante 10 min a 25 ºC. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar ácido 1-[(2-metil-3-piridil)metil] -1,2,4-triazol-3-carboxílico en bruto (260 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

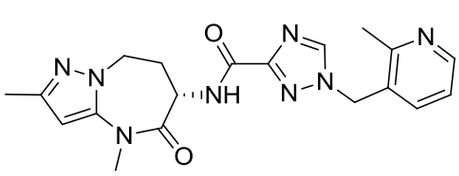


Etapa 2:

1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (79 mg, 0,41 mmol), (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (49 mg, 0,27 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,05 mmol) y ácido 1-[(2-metil-3-piridil)metil]-1,2,4-triazol-3-carboxílico (60 mg, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua para proporcionar 1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (36,1 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56–7,52 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 6,33–6,31 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,55 – 4,42 (m, 2H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,068 min, m/z = 381,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,068 min, IEN+ [M+H] encontrado = 381,2.

Ejemplo 664

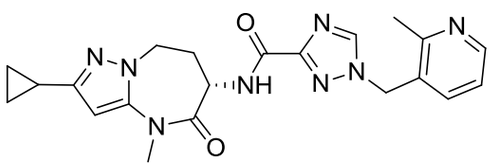


1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 031**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (28,6 mg, 26 %) en forma de un semisólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 4H). T_R de CLEM = 1,165 min, m/z = 395,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,165 min, IEN+ [M+H] encontrado = 395,2.

Ejemplo 665

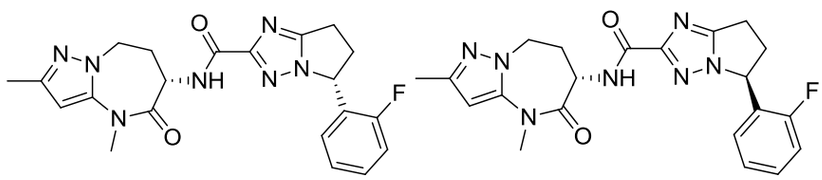


1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida

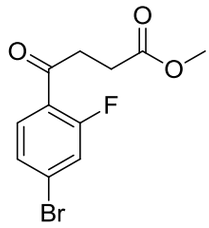
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 031**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 17-47 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida (37 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,33 – 3,32 (m, 3H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,78 – 0,70 (m, 2H). T_R de CLEM = 1,287 min, m/z = 421,3 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 3 min) tiempo de retención 1,287 min, IEN+ [M+H] encontrado = 421,3.

Ejemplos 666 y 667

Método WX 127



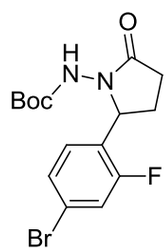
(5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y (5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida



Etapa 1: 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-oxobutanoato de metilo

A una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (5,0 g, 28,57 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se le añadieron cloruro de aluminio (15,2 g, 114,29 mmol) y 4-cloro-4-oxobutirato de metilo (8,6 g, 57,14 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 12 h y se enfrió. La reacción se inactivó lentamente mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-oxo-butanoato de metilo (2,0 g, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 0,995 min, *m/z* = 291,1 $[M + H]^+$.

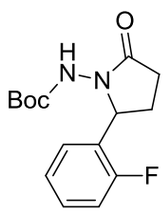
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,995 min, IEN+ [M+H] encontrado = 291,1



Etapa 2: (2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-oxo-butanoato de metilo (2,0 g, 6,91 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y ácido acético (5 ml) se le añadió hidrazincarboxilato de terc-butilo (1,3 g, 10,38 mmol). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 12 h y después se añadió cianoborohidruro sódico (652 mg, 10,38 mmol). La agitación se continuó durante 6 h más y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[2-(2-fluorofenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]carbamato de terc-butilo (800 mg, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 1,067 min, *m/z* = 319,0 $[M + H]^+$.

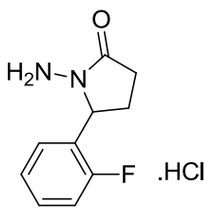
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 1,067 min, ESI+ encontrado [M-55] = 319,0



Etapa 3: (2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de N-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]carbamato de terc-butilo (800 mg, 2,14 mmol) y Pd/C (10 %, 228 mg, 0,21 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) a 25 ºC durante 4 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-[2-(2-fluorofenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]carbamato de terc-butilo en bruto (500 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CLEM = 0,972 min, *m/z* = 239,1 $[M + H]^+$.

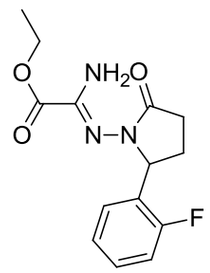
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,972 min, ESI+ encontrado [M-55] = 239,1



Etapa 4: clorhidrato de 1-amino-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

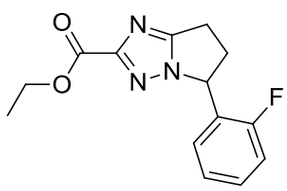
A una solución de (2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,36 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió HCl (4 N en acetato de etilo,

1,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 1-amino-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona en bruto (400 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 5: 2-amino-2-((2-(2-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)imino)acetato de (Z)-etilo

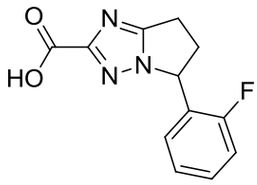
A una solución de clorhidrato de 1-amino-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (400 mg, 2,06 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió 2-etoxi-2-imino-acetato de etilo (1,8 g, 12,36 mmol). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida para proporcionar (2Z)-2-amino-2-[2-(2-fluorofenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]imino-acetato de etilo en bruto (500 mg, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6: 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilato de metilo

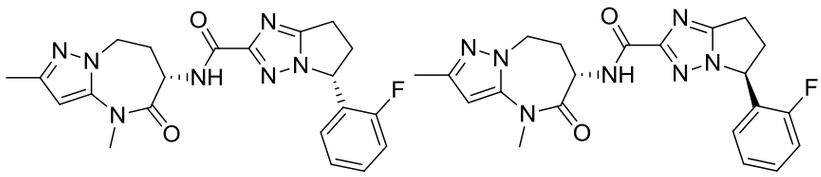
Una solución de (2Z)-2-amino-2-[2-(2-fluorofenil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]imino-acetato de etilo (500 mg, 1,7 mmol) en oxicloruro de fósforo (5,0 ml, 135,9 mmol) se calentó a 120 ºC durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se inactivó lentamente mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico al 20 % (20 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 60 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxilato de etilo (400 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. T_R de CLEM = 0,760 min, *m/z* = 275,9 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,760 min, IEN+ [M+H] encontrado = 275,9



Etapa 7: ácido 5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico

Una mezcla de 5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4] triazol-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1,45 mmol) e hidróxido potásico en etanol (20 ml) y agua (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. El etanol se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico en bruto (200 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 8:

(5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y (5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Una mezcla de (6S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (40 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (59 mg, 0,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (31 mg, 0,21 mmol). y ácido 5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxílico (50 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (metanol al 0-2 % en diclorometano, F_R = 0,5) para proporcionar N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]

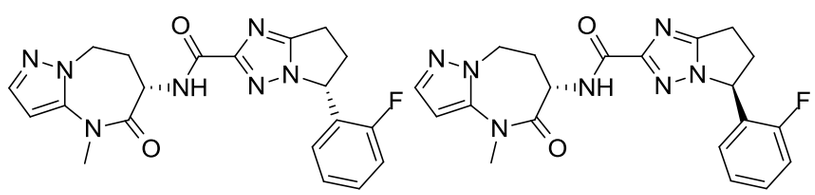
triazol-2-carboxamida (60 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

(5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 2,561 min) (25 mg, 41,7 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 4,53 – 4,49(m, 1H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,37 – 3,33 (m, 3H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,91 min, *m/z* = 424,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,91 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,2.

(5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 2,779 min) (25 mg, 41,7 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,80 – 5,76 (m, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,37 – 3,33 (m, 3H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,92 min, *m/z* = 424,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,92 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min, Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplos 668 y 669



(5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida y (5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 127**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (60 mg, 66 %). El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

(5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6- il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 2,784 min) (25 mg, 41,2 %) RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,38 (m, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,74 – 2,68 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,76 min, *m/z* = 410,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,76 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,0.

(5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6- il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 2,950 min) (24 mg, 39,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 5,80 – 5,76 (m, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,75 min, *m/z* = 410,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,75 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,0.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min Caudal: 2,8 ml/min, Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplos 670 – 697 (“Tabla Quiral 1”):

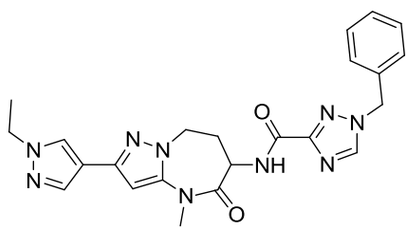
En cada uno de los ejemplos que se muestran a continuación, el Disolvente A es CO_2 y el Disolvente B es NH_4OH al 0,1 %/Metanol. La temperatura de la columna es de 40 ºC en cada ejemplo.

Ej. nº	Instrumento	% inicial de B	% final de B	Longitud de onda	tipo de columna	dimensión de la columna	Caudal
670	PIC 100 Quiral	30		220	Quiralpak AD	150 x 21,2 mm	70
671	Thar 100 Quiral			220	Cellulose-1	150 x 30 mm	100
672	PIC 100 Quiral	30		220	Whelko-01	150 x 21,2 mm	70
673	PIC 100 Quiral	20		220	Quiralpak AS	150 x 21,2 mm	70
674	Thar 100 Quiral			220	Cellulose-1	150 x 30 mm	100
675	Thar 100 Quiral			220	Cellulose-1	150 x 30 mm	100
676	PIC 100 Quiral	30		220	Quiralpak AD	150 x 21,2 mm	70
677	Thar 100 Quiral			220	Cellulose-1	150 x 30 mm	100
678	Thar 100 Quiral			220	Cellulose-1	150 x 30 mm	100
679	Thar 100 Quiral			220	Cellulose-1	150 x 30 mm	100
680	Thar 100 Quiral			220	Cellulose-1	150 x 30 mm	100
681	Thar 100 Quiral			220	Cellulose-1	150 x 30 mm	100
682	Jasco 150	30	30	240 nm	Quiralpak OX	250 x 21,2 mm, 5 um	70
683	Jasco 150	35	35	240 nm	Quiralpak OX	250 x 21,2 mm, 5 um	70
684	Jasco 150	35	35	240 nm	Quiralpak OX	250 x 21,2 mm, 5 um	70

685	Jasco 150	30	30	240 nm	Quiralpak OX	250 x 21,2 mm, 5 um	70
686	PIC 100 Quiral	35	35	230	Whelko-01	150 x 21,2 mm	70
687	PIC 100 Quiral	20	20	230	Cellulose-1	150 x 21,2 mm	70
688	PIC 100 Quiral	20	20	230	Quiralpak AD	150 x 21,2 mm	70
689	PIC 100 Quiral	35	35	230	Whelko-01	150 x 21,2 mm	70
690	PIC 100 Quiral	20	20	230	Cellulose-1	150 x 21,2 mm	70
691	PIC 100 Quiral	20	20	230	Quiralpak AD	150 x 21,2 mm	70
692	PIC 100 Quiral			254 nm	Quiralpak AS	150 x 21,2 mm	70
693	PIC 100 Quiral			254 nm	Cellulose-3	150 x 21,2 mm	70
694	PIC 100 Quiral			254 nm	Quiralpak AD	150 x 21,2 mm	70
695	Thar 100 Quiral			254 nm	Quiralpak AD	150 x 30 mm	100
696	PIC 100 Quiral			254 nm	Quiralpak AS	150 x 21,2 mm	70
697	PIC 100 Quiral			254 nm	Quiralpak AD	150 x 21,2 mm	70

Ejemplo 698

Método de Suzuki 1



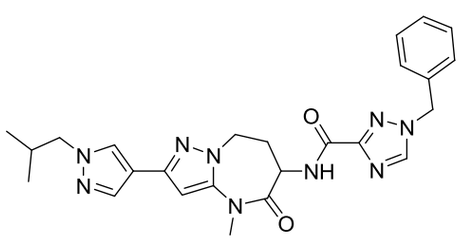
1-bencil-N-[2-(1-etilpirazol-4-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

En un vial para microondas se cargaron 1-bencil-N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (100 mg, 0,2251 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (61,21 mg, 0,27 mmol), y **[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1:1)** (17,34 mg, 0,023 mmol). Los sólidos se disolvieron en una mezcla de acetonitrilo (0,6431 ml) y carbonato potásico 1 N (0,6431 ml, 0,6431 mmol), el vial se cerró herméticamente y se irradió en un microondas a 110 ºC durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (2 x 5 ml), salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 1-bencil-N-[2-(1-etilpirazol-4-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 29 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,21 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 4,24 – 4,09 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 4,04 min, m/z = 460,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,04 min, IEN+ [M+H] encontrado = 460,2.

Condición de SFC: Columna: Cellulose-1 150 x 21,2 mm, 3 µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %), Gradiente Isocrático: 40 % de B durante 37,5 min. Caudal: 70 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

BPR: 12 MPa.

Ejemplo 699



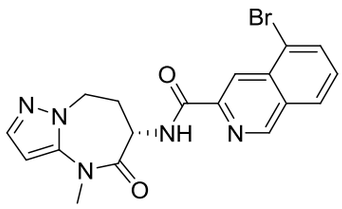
1-bencil-N-[2-(1-isobutilpirazol-4-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método de Suzuki 1. (20 mg, rendimiento del 41 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,46 – 4,29 (m, 2H), 4,25 – 4,11 (m, 1H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H). T_R de CL-EM = 4,51 min, m/z = 488,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,51 min, IEN+ [M+H] encontrado = 488,2.

Ejemplo 700



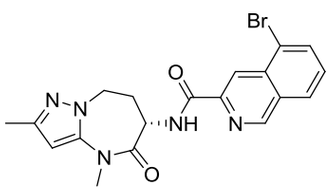
5-bromo-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]isoquinolin-3- carboxamida

Método B. (74 mg, rendimiento del 90 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,37 (m, 2H), 4,33 – 4,19 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H). T_R de CL-EM = 5,10 min, m/z = 414,0 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,10 min, IEN+ [M+H] encontrado = 414,0.

Ejemplo 701

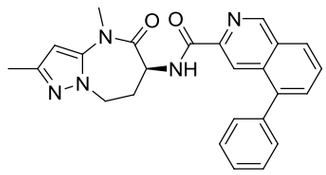


5-bromo-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] isoquinolin-3-carboxamida

Método B. (74 mg, rendimiento del 88 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,40 – 8,31 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,89 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,19 (d, J = 0,5 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 5,32 min, m/z = 428,0 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,32 min, IEN+ [M+H] encontrado = 428,0.

Ejemplo 702



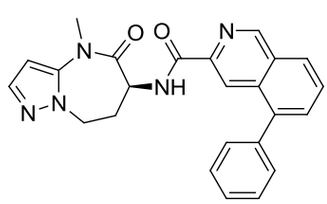
5-fenil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] isoquinolin-3-carboxamida

Método B y posteriormente **Método de Suzuki 1.** (32 mg, rendimiento del 36 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,44 – 8,18 (m, 2H), 7,97 – 7,79 (m, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,17 (s, 3H). T_R de CL-EM = 7,20 min, m/z = 426,1 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 7,20 min, IEN+ [M+H] encontrado = 426,1.

Ejemplo 703



5-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] isoquinolin-3-carboxamida

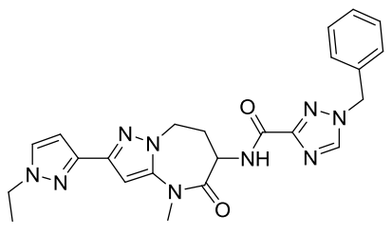
Método B y posteriormente **Método de Suzuki 1.** (18 mg, rendimiento del 21 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,40 – 8,25 (m, 2H), 7,97 – 7,79 (m, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 6H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,45

– 4,32 (m, 2H), 4,32 – 4,17 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 1H). T_R de CL-EM = 6,97 min, m/z = 412,1 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 6,97 min, IEN+ [M+H] encontrado = 412,1.

Ejemplo 704



1-bencil-N-[2-(1-etilpirazol-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

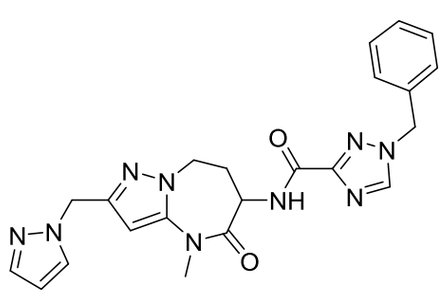
Método de Suzuki 1 (38 mg, rendimiento del 61 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,25 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,44 – 4,33 (m, 2H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 5,45 min, m/z = 460,2 $[M+H]^+$.

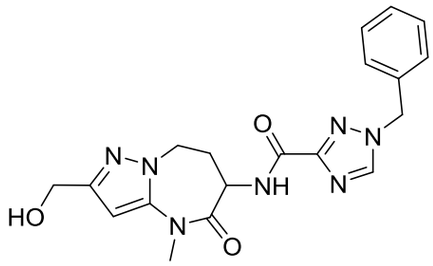
CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,45 min, IEN+ [M+H] encontrado = 460,2.

Ejemplo 705

MÉTODO GH5



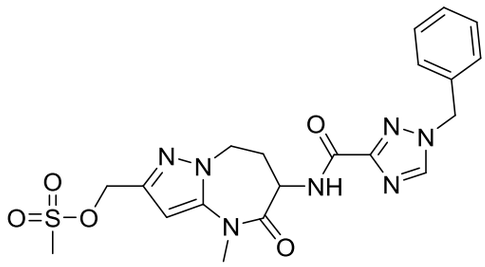
1-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(pirazol-1-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

1-bencil-N-(2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

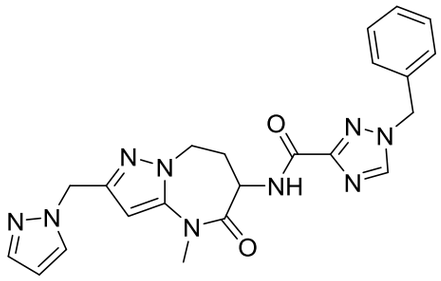
A una solución de 1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (678 mg, 1,725 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (15 ml) enfriada a 0 ºC se le añadió borohidruro sódico (131 mg, 3,45 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 5 % (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 15 % en diclorometano), proporcionando 1-bencil-N-[2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (350 mg, rendimiento del 51 %). T_R de CLEM = 0,97 min [método de 2 min], *m/z* = 396 $[M + H]^+$.



Etapa 2: metanosulfonato de (6-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il)metilo

A una solución de 1-bencil-N-[2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (350 mg, 0,885 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (10 ml) enfriada a 0 ºC se le añadieron trietilamina (0,370 ml, 2,66 mmol, 3,0 equiv) y cloruro de metanosulfonilo (0,137 ml, 1,77 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad al vacío,

proporcionando metanosulfonato de (6-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-2-il)metilo (405 mg, rendimiento del 97 %) que se usó sin purificación adicional. T_R de CLEM = 1,13 min [método de 2 min], *m/z* = 474 $[M + H]^+$.

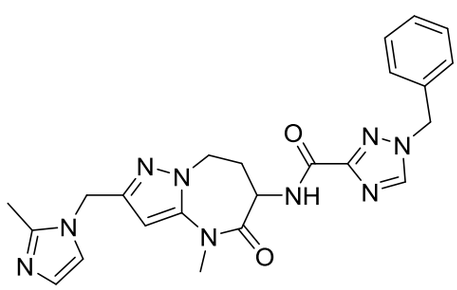


Etapa 3:

1-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(pirazol-1-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de metanosulfonato de (6-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il)metilo (60 mg, 0,126 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron pirazol (17 mg, 0,252 mmol, 2,0 equiv) y carbonato de cesio (82 mg, 0,252 mmol, 2,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Después, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano), proporcionando 1-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(pirazol-1-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (31 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 6,25 (dd, J = 2,3, 1,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,32 – 5,20 (m, 2H), 4,38 – 4,25 (m, 2H), 4,16 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H). T_R de CLEM = 3,70 min [método de 10 min], *m/z* = 446,2 $[M + H]^+$.

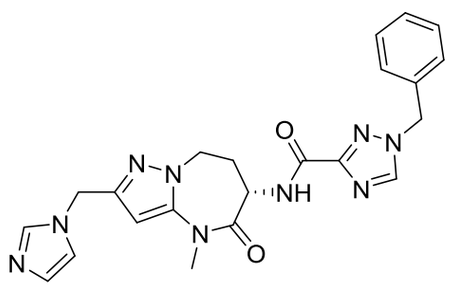
Ejemplo 706



1-bencil-N-[4-metil-2-[(2-metilimidazol-1-il)metil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-metilimidazol de acuerdo con el MÉTODO GH5. Rendimiento de la etapa final: 37 mg, 64 %, obtenido en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 5H), 7,08 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,12 – 4,96 (m, 2H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,16 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,68 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H). T_R de CLEM = 2,66 min [método de 10 min], m/z = 460,2 [M + H]+.

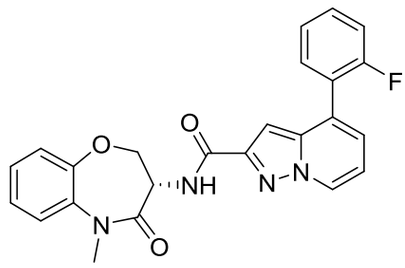
Ejemplo 707



(S)-1-bencil-N-[2-(imidazol-1-ilmetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de imidazol de acuerdo con el MÉTODO GH5 y separación quiral del racemato resultante. Rendimiento de la etapa final: 12 mg, 22 % (incluyendo la separación quiral), obtenido en forma de un sólido de color blanco. Condiciones de SFC: Columna: fenomenex Lux Amylose-1, 50×4,6 mm de D.I., 3 µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 35 % de B en 2,5 min Caudal: 4 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa. T_R de SFC Analítica (columna Amylose-1, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 0,63 min, 100 % de ee (Primer enantiómero en eluir). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 7,19 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,20 – 5,07 (m, 2H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,17 (ddd, J = 14,6, 12,7, 6,7 Hz, 1H), 3,22 – 3,19 (m, 3H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H). T_R de CLEM = 2,58 min [método de 10 min], m/z = 446,1 [M + H]+.

Ejemplo 708

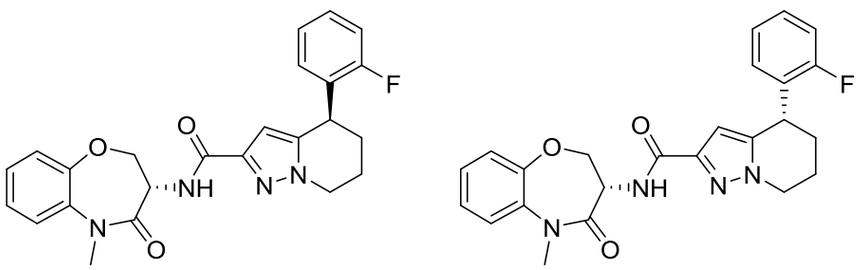


4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-fluorofenilborónico de acuerdo con el MÉTODO GH6. Rendimiento de la etapa final: 95 mg, 69 %. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (dt, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dddd, J = 8,4, 7,2, 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H). T_R de CLEM = 5,64 min [método de 10 min], m/z = 431,1 [M + H]+.

Ejemplos 709 y **710**

MÉTODO GH8



(4R)-4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida y (4S)-4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida

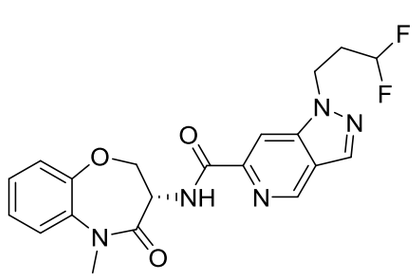
A una solución de 4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (88 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv) en ácido acético (2 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (5 mg, 0,020 mmol, 0,10 equiv). La mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 48 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por SFC quiral (Condiciones de

SFC: Columna: CHIRALPAK IC 50×4,6 mm de D.I., 3 µm Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (NH4OH al 0,1 %) Isocrático: 45 % de B en 2,5 min Caudal: 4 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC, BPR: 12 MPa), proporcionando los diastereómeros asignados de forma arbitraria (4R)-4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (23 mg, 26 %) y (4S)-4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (17 mg, 19 %).

Datos analíticos para el primer diastereómero en eluir (configuración S,R asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (columna CHIRALPAK IC, elución isocrática con metanol al 45 % + hidróxido de amonio al 0,1 %, método de 2,5 min): 0,96 min, 100 % de ee: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,11 (m, 4H), 6,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,20 – 1,99 (m, 3H), 1,99 – 1,84 (m, 1H). T_R de CLEM = 5,70 min [método de 10 min], *m/z* = 435,1 $[M + H]^+$.

Datos analíticos para el segundo diastereómero en eluir (configuración S,S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC 1,18 min, 99 % de ee. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,12 (m, 4H), 6,04 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,19 – 2,00 (m, 3H), 1,90 (c, J = 10,1 Hz, 1H). T_R de CLEM = 5,70 min [método de 10 min], *m/z* = 435,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 711

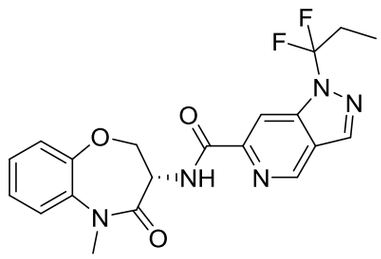


1-(3,3-difluoropropil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida

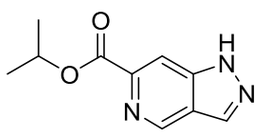
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el MÉTODO GH7 realizado sobre el isómero 1-(3,3-difluoroalil)pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo obtenido en la Etapa 2. Rendimiento de la etapa final: 59 mg, 70 %. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6)

δ 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 6,15 (tt, J = 56,2, 4,4 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 10,5, 8,2 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 – 4,49 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,47 – 2,36 (m, 2H). T_R de CLEM = 5,00 min [método de 10 min], m/z = 416,1 [M + H]+.

Ejemplo 712

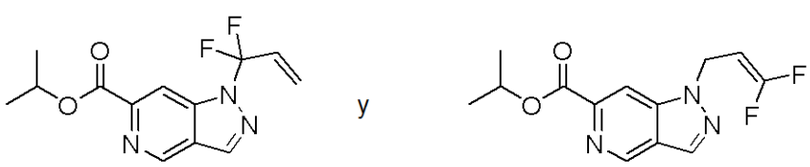


1-(1,1-difluoropropil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo [4,3-c]piridin-6-carboxamida



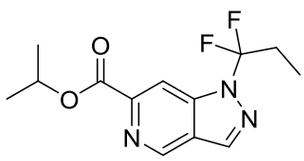
Etapa 1: isopropilo 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato

A una solución de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (3000 mg, 15,150 mmol, 1,0 equiv) en 2-propanol (20 ml) se le añadieron trietilamina (6,33 ml, 45 mmol, 3,0 equiv) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1131 mg, 1,51 mmol, 0,10 equiv). El recipiente de reacción se presurizó con monóxido de carbono a 0,3 MPa. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 h con agitación. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, alcohol ispopropílico del 0 al 10% en diclorometano), proporcionando 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo (1250 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color rojo. T_R de CLEM = 0,79 min [método de 2 min], m/z = 206 [M + H]+.



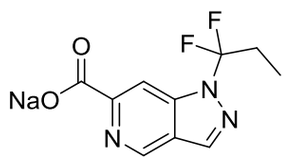
Etapa 2: 1-(1,1-difluoroalil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo y 1-(3,3-difluoroalil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo

A una solución de 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo (1250 mg, 6,09 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (20 ml) se le añadieron carbonato de cesio (3970 mg, 12,2 mmol, 2,0 equiv) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno (0,6481 ml, 1000 mg, 6,37117 mmol, 1,05 equiv). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a TA durante 72 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 100 % en heptano), proporcionando 1-(1,1-difluoroalil)pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo (primero en eluir, 170 mg, rendimiento del 10 %) (T_R de CLEM = 1,37 min [método de 2 min], m/z = 282 [M + H]+) y 1-(3,3-difluoroalil)pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo (segundo en eluir, 300 mg, rendimiento del 18 %) (T_R de CLEM = 1,19 min [método de 2 min], m/z = 282 [M + H]+) en forma de sólidos de color blanco.



Etapa 3: 1-(1,1-difluoropropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo

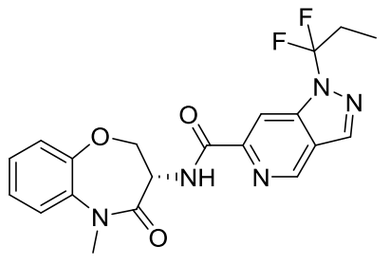
A una solución de 1-(1,1-difluoroalil)pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo (170 mg, 0,6043 mmol, 1,0 equiv) en etanol (3 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (64 mg, 0,06043 mmol, 0,10 equiv). El recipiente de reacción se puso en un globo de hidrógeno durante 16 h con agitación. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 60 % en heptano), proporcionando 1-(1,1-difluoropropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo (109 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CLEM = 1,44 min [método de 2 min], m/z = 284 [M + H]+.



Etapa 4: 1-(1,1-difluoropropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato sódico

A una solución de 1-(1,1-difluoropropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de isopropilo (109 mg, 0,385 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió hidróxido sódico 1 M (0,42 ml, 0,42 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 50 ºC. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad al

vacío, proporcionando 1-(1,1-difluoropropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato sódico en forma de un residuo de color pardo que se usó directamente en la siguiente reacción. T_R de CLEM = 0,94 min [método de 2 min], m/z = 242 [M + H]+.



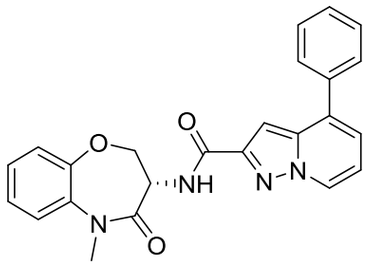
Etapa 5:

1-(1,1-difluoropropil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo [4,3-c]piridin-6-carboxamida

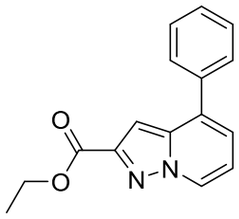
A una solución de cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (88 mg, 0,385 mmol, 1,0 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron 1-(1,1-difluoropropil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato sódico (101 mg, 0,385 mmol, 1,0 equiv), N,N-diisopropiletilamina (0,201 ml, 1,15 mmol, 3,0 equiv) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (251 mg, 0,46 mmol, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. Después de este tiempo, la mezcla en bruto se cargó directamente sobre una columna de sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 80 % en heptano), proporcionando 1-(1,1-difluoropropil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida (101 mg, rendimiento del 63 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,25 (p, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 4,92 (dt, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 4,65 – 4,46 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,86 – 2,70 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H). T_R de CLEM = 5,75 min [método de 10 min], m/z = 416,1 [M + H]+.

Ejemplo 713

MÉTODO GH6

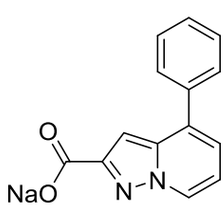


4-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida



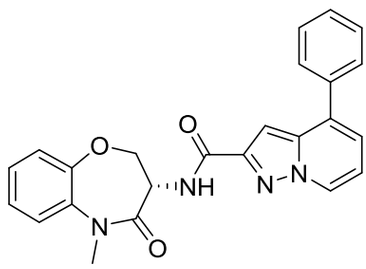
Etapa 1: 4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de etilo

A una solución de 4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,74 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (8 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (136 mg, 1,11 mmol, 1,5 equiv), fosfato potásico tribásico (483 mg, 2,23 mmol, 3,0 equiv) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (22 mg, 0,045 mmol, 0,06 equiv). La mezcla se desgasificó durante 15 min con una corriente de nitrógeno y después se le añadió
cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (18 mg, 0,022 mmol, 0,03 equiv). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 70 % en heptano), proporcionando 4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de etilo (187 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. T_R de CLEM = 1,53 min [método de 2 min], *m/z* = 267 $[M + H]^+$.



Etapa 2: 4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato sódico

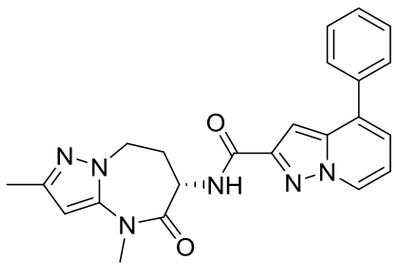
A una solución de 4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato de etilo (187 mg, 0,70 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido sódico 1 M (0,8427 ml, 0,8427 mmol, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA y después se concentró a sequedad al vacío, proporcionando 4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato sódico en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 1,22 min [método de 2 min], *m/z* = 239 $[M + H]^+$.



Etapa 3: 4-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[1,5-a] piridin-2-carboxamida

A una solución de cloruro de [(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]amonio (80 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv) en DMF (2 ml) se le añadieron 4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxilato sódico (91 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv), N,N-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,1 mmol, 3,0 equiv) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (230 mg, 0,42 mmol, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. Después de este tiempo, la mezcla en bruto se cargó sobre una columna de sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, malla 100-200, acetato de isopropilo del 0 al 80 % en heptano), proporcionando 4-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (76 mg, rendimiento del 53 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (dt, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,61 – 7,45 (m, 4H), 7,41 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H). T_R de CLEM = 5,70 min [método de 10 min], m/z = 413,1 [M + H]+.

Ejemplo 714



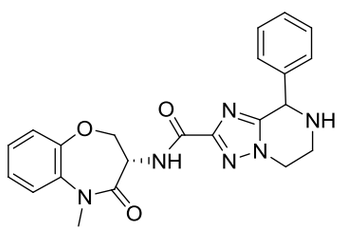
(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona de acuerdo con el MÉTODO GH6. Rendimiento de la etapa final: 94 %. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (dt, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,41 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,5, 7,9 Hz, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,18 (s, 3H). T_R de CLEM = 4,86 min [método de 10 min], m/z = 415,1 [M + H]+.

Ejemplos 715 – 718 preparados de acuerdo con el método GH_chiral_1 (*véanse,* por ejemplo, los Ejemplos 352 y 354).

Ejemplos 719 – 722 preparados de acuerdo con el método GZ9 (*véase,* por ejemplo, el Ejemplo 391).

Ejemplo 723

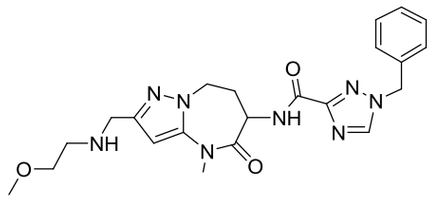


N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro - [1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida

Método GZ6. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,11 (m, 9H), 5,20 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 – 4,75 (m, 1H),

4,56 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 6,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,37 (c, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 4H). T_R de CLEM = 3,26 min [método de 10 min], m/z = 419,1 [M + H]+.

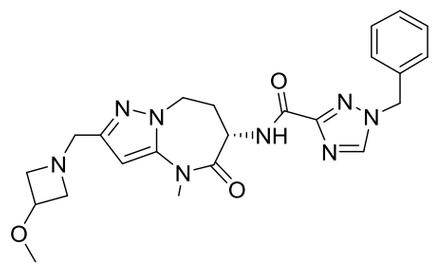
Ejemplo 724



1-bencil-N-[2-[(2-metoxietilamino)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1, 5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método GZ9. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). CLEM: m/z = 419,1 [M + H]+.

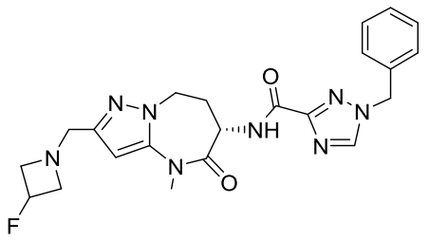
Ejemplo 725



(S)-1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H - pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método GZ9. ^{1}H RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,94 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,32 (m, 4H), 3,18 (ds, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). CLEM: m/z = 465,2.

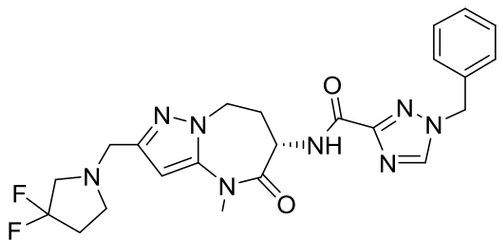
Ejemplo 726



(S)-1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método GZ9. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26 – 5,01 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 4H), 3,27 – 3,06 (m, 5H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). CLEM: m/z = 453,2.

Ejemplo 727



(S)-1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro- 4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

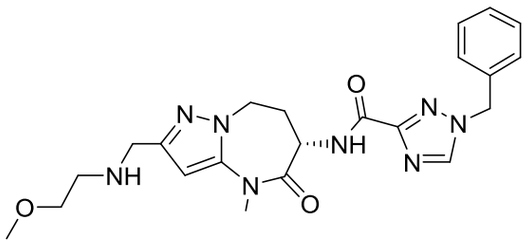
Se purificó adicionalmente 1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida por SFC quiral (Cellulose-1; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 35 % con Dióxido de Carbono), proporcionando (S)-1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il) metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (25,2 mg, 34,7 %) asignada de forma arbitraria en forma de un sólido de color blanco:

Datos analíticos para (S)-1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: T_R de SFC (Cellulose-1, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 0,876 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H),

7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (cd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 2H), 4,15 (ddd, *J* = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (c, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,43 – 2,10 (m, 3H). T_R de CL-EM = 2,86 min, m/z = 485,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,86 min, IEN+ [M+H] encontrado = 485,2.

Ejemplo 728

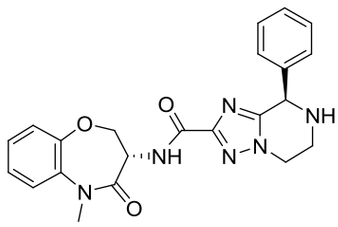


(S)-1-bencil-N-(2-(((2-metoxietil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se purificó adicionalmente 1-bencil-N-(2-(((2-metoxietil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida por SFC quiral (Cellulose-1; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de Carbono), proporcionando (S)-1-bencil-N-(2-(((2-metoxietil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (7,4 mg, 18,5 %) en forma de un sólido de color blanco:

Datos analíticos para (S)-1-bencil-N-(2-(((2-metoxietil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: T_R de SFC (Cellulose-1, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 0,805 min, 99,7 % de pureza, 99,4 % de ee: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). T_R de CL-EM = 2,65 min, m/z = 453,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,65 min, IEN+ [M+H] encontrado = 453,2.

Ejemplo 729

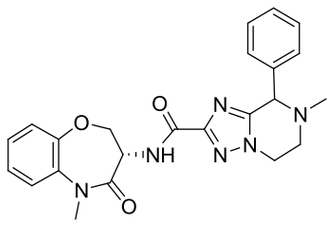


(8R)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro - [1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida

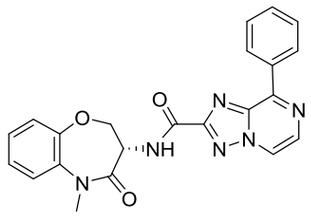
Purificación adicional del **Ejemplo 723**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 9H), 5,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,37 (c, J = 5,1 Hz, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 4H). CLEM: m/z = 419,1 (3,26 min).

Ejemplo 730

MÉTODO GZ17



7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida

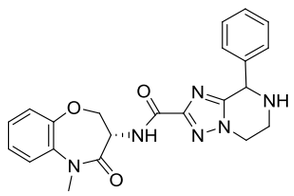


Etapa 1:

(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida

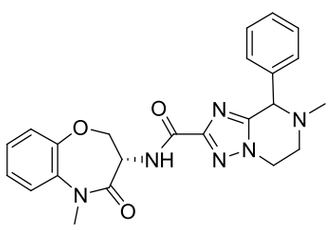
Se preparó (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-fenil-[1.2.4] triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida a partir de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo [b][1.4]oxazepin-4(5H)-ona y 3-fenilpirazin-2-amina de acuerdo con el Método GZ5. El

residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %). Rendimiento de la etapa final: 35,5 mg, 22,9 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 – 9,03 (m, 2H), 8,84 – 8,75 (m, 2H), 8,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 3H), 4,98 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H). T_R de CL-EM = 5,04 min, m/z = 415,1 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 5,04 min, IEN+ [M+H] encontrado = 415,1



Etapa 2: N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida

A una solución de (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)-8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida (368 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se le añadió óxido de platino (iv) (20,2 mg, 0,088 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un globo de gas hidrógeno durante 16 h a TA, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, metanol del 0 % al 15 % en diclorometano) para proporcionar N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]
oxazepin-3-il)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida
(216 mg, Rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color castaño: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,11 (m, 9H), 5,20 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 – 4,75 (m, 1H), 4,56 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 6,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,37 (c, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 4H). T_R de CL-EM = 3,26 min, m/z = 419,1 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,26 min, IEN+ [M+H] encontrado = 419,1



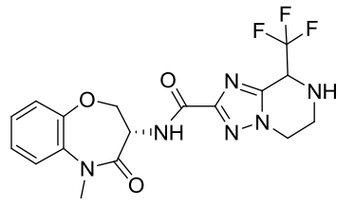
Etapa 3:

7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida

A una solución de N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida (83 mg, 0,198 mmol) en dicloroetano (1,5 ml) se le añadió formaldehído (13,31 mol/l) en agua (0,05 ml, 0,595 mmol), después se añadió ácido acético (0,04 ml, 0,595 mmol), después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (168 mg, 0,793 mmol) y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se hizo básica con la adición de una solución ac. saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se agitó durante 20 min. Se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %, Columna: Gemini-NX C18 10 um, 50 x 30 mm) para proporcionar 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4] oxazepin-3-il)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida (14,7 mg, 17 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,17 (m, 9H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 2H), 4,45 – 4,27 (m, 3H), 3,28 (d, J = 1,9 Hz, 4H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). T_R de CL-EM = 4,29 min, m/z = 433,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,29 min, IEN+ [M+H] encontrado = 433,2.

Ejemplo 731

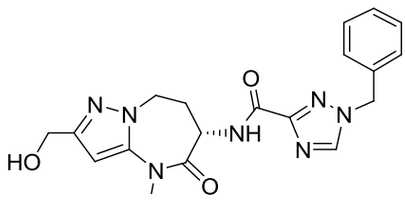


N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-(trifluorometil)- 5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida

Se preparó N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida a partir de 3-(trifluorometil)pirazin-2-amina de acuerdo con el Método GZ6. Rendimiento de la etapa final: 6 mg, 86 %, aislada en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,39 – 7,16

(m, 4H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,85 (dtd, *J* = 11,5, 7,8, 3,8 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,43 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 1H). T_R de CL-EM = 3,87 min, m/z = 411,1 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,87 min, IEN+ [M+H] encontrado = 411,1

Ejemplo 732

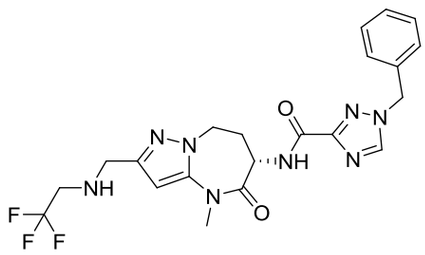


(S)-1-bencil-N-(2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se purificó adicionalmente 1-bencil-N-(2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida por SFC quiral (Chiralpak AD, 150 x 21,2 mm, elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de Carbono), proporcionando (S)-1-bencil-N-(2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (11,6 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco.

Datos analíticos para (S)-1-bencil-N-(2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: T_R de SFC (Chiralpak AD, elución isocrática con metanol al 30 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 0,824 min, 99,8 % de pureza, 99,6 % de ee: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,10 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,45 – 4,24 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). T_R de CL-EM = 3,14 min, m/z = 396,1 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,14 min, IEN+ [M+H] encontrado = 396,1.

Ejemplo 733



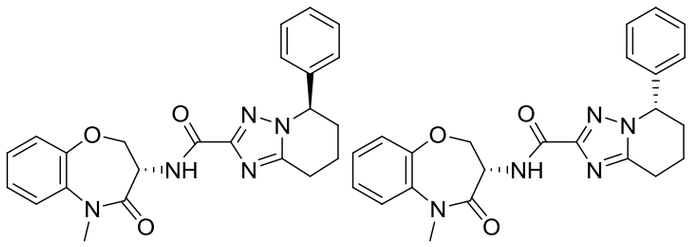
(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se preparó 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida a partir de
1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 2,2,2-trifluoroetanamina; clorhidrato, de acuerdo con el Método GZ8. El residuo en bruto se purificó adicionalmente por SFC quiral (Chiralpak OX; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 40 % con Dióxido de Carbono), proporcionando (S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (5 mg, 8,3 %) en forma de un sólido de color blanco:

Datos analíticos para (S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: T_R de SFC (Chiralpak OX, elución isocrática con metanol al 35 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 1,177 min, 100 % de pureza, 100 % de ee. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 2H), 3,33 – 3,15 (m, 4H), 2,77 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,29 (m, 1H). T_R de CLEM = 3,18 min, *m/z* = 477,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,18 min, IEN+ [M+H] encontrado = 477,2.

Ejemplos 734 y 735



(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6,7,8- tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida y (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6,7,8- tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (1:1)

Se purificó adicionalmente N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida por SFC quiral (Cellulose-3; 151 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 15 % con Dióxido de Carbono), proporcionando los diastereómeros asignados de forma arbitraria
(R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (14,7 mg, 9,4 %) y (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida (10 mg, 6,4 %) en forma de sólidos de color blanco:

Datos analíticos para el primer diastereómero en eluir (configuración R, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (Cellulose-3, elución isocrática con metanol al 15 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 0,603 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,11 – 2,89 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 1H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,87 (h, J = 5,9, 5,4 Hz, 2H). T_R de CLEM = 11,60 min, *m/z* = 418,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 30 min) tiempo de retención 11,60 min, IEN+ [M+H] encontrado = 418,2

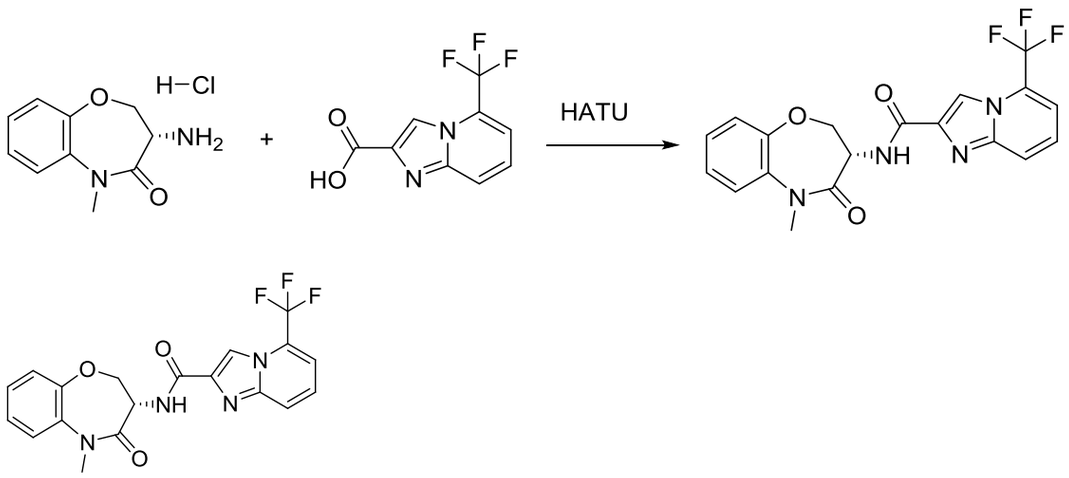
Datos analíticos para el segundo diastereómero en eluir (configuración S, S asignada de forma arbitraria): T_R de SFC (Cellulose-3, elución isocrática con metanol al 15 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 0,746 min, 99,4 % de pureza, 98,8 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,57 (t, J =

5,9 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,20 (s, 3H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,38 (dt, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,86 (p, J = 6,3 Hz, 2H). T_R de CLEM = 11,72 min, *m/z* = 418,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 30 min) tiempo de retención 11,72 min, IEN+ [M+H] encontrado = 418,1.

Ejemplo 736

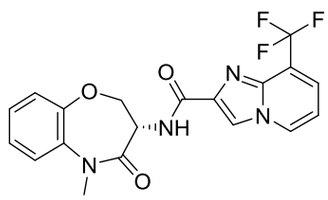
MÉTODO GZ20



(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil) imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

A una solución de (3*S*)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (100 mg, 0,520 mmol) y ácido 5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (126 mg, 0,546 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron HATU (224 mg, 0,752 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,56 mmol. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA y después se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (169 mg, 80 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (c, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 4,91 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H). T_R de CLEM = 6,00 min, *m/z* = 405,0 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 6,00 min, IEN+ [M+H] encontrado = 405,0.

Ejemplo 737

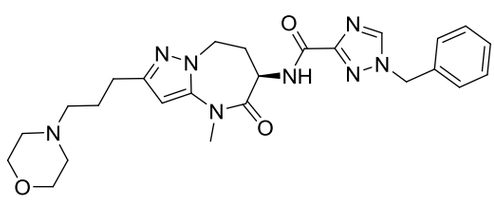


(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-(trifluorometil) imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Se preparó (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida de forma correspondiente a partir de clorhidrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1.4]oxazepin-4(5H)-ona y ácido 8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico de acuerdo con el Método GZ20. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-60 % en agua + ácido fórmico al 0,1 %). Rendimiento de la etapa final: 175 mg, 83 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 2H), 3,35 (s, 3H). T_R de CL-EM = 4,81 min, m/z = 405,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 4,81 min, IEN+ [M+H] encontrado = 405,1.

Ejemplo 738

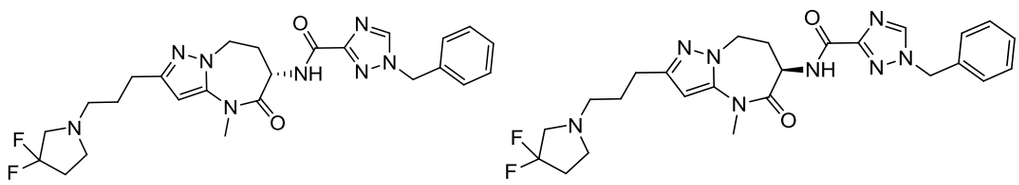


1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

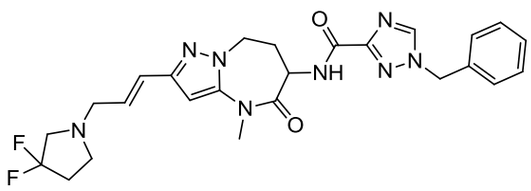
Purificación adicional del **Ejemplo 662**. RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,83 – 2,80 (m, 1H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 6H), 2,26 – 2,24 (m, 1H), 1,89 – 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 739

Método WX 211



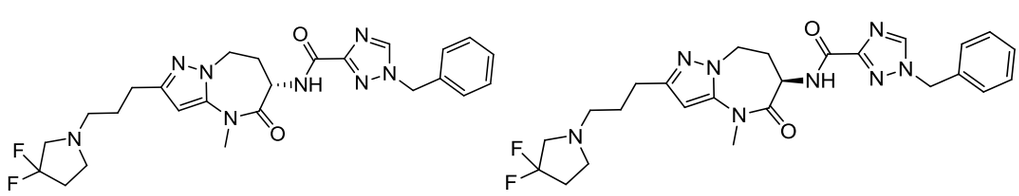
1-bencil-N-[(6S)-2-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

1-bencil-N-[2-[(E)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)prop-1-enil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de [(E)-3-[6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]alil]metanosulfonato (20 mg, 0,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron carbonato potásico (28 mg, 0,20 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (17 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 ºC durante 12 h y después se vertió en agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 1-bencil-N-[2-[(E)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)prop-1-enil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida en bruto (18 mg, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CL-EM = 0,579 min, m/z = 511,1 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,579 min, IEN+ [M+H] encontrado = 511,1.



Etapa 2:

1-bencil-N-[(6S)-2-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de 1-bencil-N-[2-[(E)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)prop-1-enil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (18 mg, 0,04 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 19 mg) en acetato de etilo (10 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-60 %/NH_3 al 0,05 %·H_2O en agua) para dar 1-bencil-N-[2-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (13 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico (50 mg, de 2 lotes) se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-[(6S)-2-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, Tiempo de retención 4,500 min) (8,1 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,32 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,21 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,07 – 3,03 (m, 2H), 2,91 – 2,83 (m, 3H), 2,68 – 2,65 (m, 4H), 2,36 – 2,27 (m, 3H), 1,91 – 1,87 (m, 2H). T_R de CL-EM = 1,639 min, m/z = 513,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,639 min, IEN+ [M+H] encontrado = 513,2.

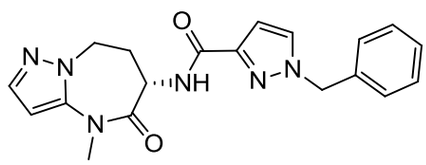
1-bencil-N-[(6R)-2-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, Tiempo de retención = 5,268 min) (7,7 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s a, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,32 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,23 – 3,20 (m, 2H), 3,07 (s a, 2H), 2,83 – 2,80 (m, 3H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,40 – 2,37 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 1,95 – 1,91(m, 2H). T_R de CL-EM = 1,647 min, m/z = 513,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,647 min, IEN+ [M+H] encontrado = 513,2.

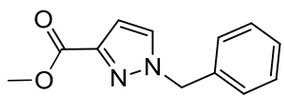
Condición de SFC: Columna: chiralcel OD-3 (100×4,6 mm), 3 um fase móvil: A: CO2; B: etanol (DEA al 0,05 %) gradiente: de 5% a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 740

Método WX 182



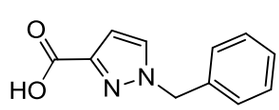
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida



Etapa 1: 1-bencilpirazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (658 mg, 4,76 mmol) y bromuro de bencilo (326 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar 1-bencilpirazol-3-carboxilato de metilo (240 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.

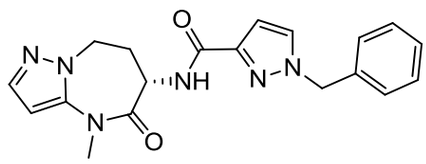
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,495 min, IEN+ [M+H] encontrado = 217,1.



Etapa 2: ácido 1-bencilpirazol-3-carboxílico

Una mezcla de 1-bencilpirazol-3-carboxilato de metilo (240 mg, 1,11 mmol) e hidróxido de litio hidrato (133 mg, 5,55 mmol) en etanol/agua (13 ml, 8:1) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl 2 M. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 1-bencilpirazol-3-carboxílico en bruto (170 mg,

76 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

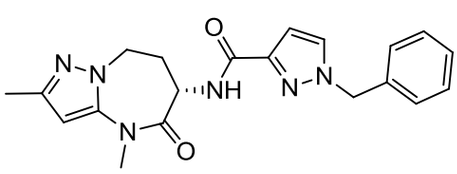


Etapa 3: 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencilpirazol-3-carboxílico (60 mg, 0,28 mmol), (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (50 mg, 0,28 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (56 mg, 0,42 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (80 mg, 0,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 27-57 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida (66,9 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 5H), 6,74 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,46 – 4,44 (m, 1H), 4,34 – 4,31 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,89 – 2,82 (m, 1H), 2,34 – 2,28 (m, 1H). T_R de CL-EM = 0,755 min, m/z = 365,0 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,755 min, IEN+ [M+H] encontrado = 365,0.

Ejemplo 741



1-bencil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] pirazol-3-carboxamida

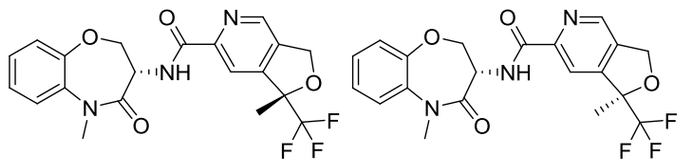
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 182**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 27-57 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-bencil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida (66,6 mg, 68 %) en forma de un sólido

de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,39 – 6,34 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,66 – 4,65 (m, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 1H), 2,39 – 2,37 (m, 4H). T_R de CL-EM =0,764 min, m/z = 379,0 $[M+H]^+$.

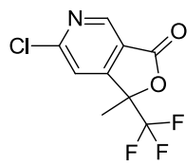
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,764 min, IEN+ [M+H] encontrado = 379,0.

Ejemplos 742 y 744

Método WX 186

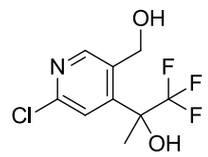


(1S)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida y (1R)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida



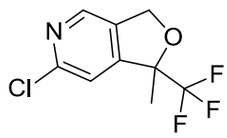
Etapa 1: 6-cloro-1-metil-1-(trifluorometil)furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ona

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (13,5 g, 95,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió n-butil·litio (2,5 M en hexanos, 38,0 ml, 95,0 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 6-cloronicotínico (5,0 g, 31,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 2 h más y se añadió 1,1,1-trifluoroacetona (10,7 g, 95 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 24 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-1-metil-1-(trifluorometilo)furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (6,0 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: 2-(2-cloro-5-(hidroximetil)piridin-4-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

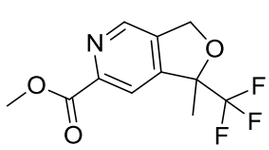
A una solución de 6-cloro-1-metil-1-(trifluorometilo)furo[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (3,0 g, 11,9 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (881 mg, 24 mmol) a -78 ºC. Después de la adición, la mezcla se calentó lentamente a 0 ºC y se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla se inactivó con la adición de agua (0,05 ml) y NaOH al 10 % (0,05 ml) seguido de agua (0,15 ml). A la mezcla resultante se le añadió sulfato sódico anhidro (20 g) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-cloro-5-(hidroximetil)piridin-4-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (400 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 3: 6-cloro-1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina

A una solución de N1,N1,N2,N2-tetrametildiazen-1,2-dicarboxamida (808 mg, 4,7 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadieron tri-n-butilfosfina (950 mg, 4,7 mmol) y 2-[2-cloro-5-(hidroximetil)-4-piridil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (400 mg, 1,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina (200 mg, 54 %). T_R de CL-EM = 1,5 min, m/z = 238,1 $[M+H]^+$.

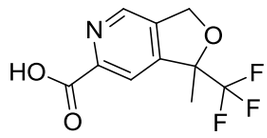
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,98 min, IEN+ [M+H] encontrado = 238,1.



Etapa 4: 1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo

Una mezcla de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (55 mg, 0,08 mmol), 6-cloro-1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina (180 mg, 0,76 mmol) y trietilamina (230 mg, 2,27 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a 70 ºC en una atmósfera de CO (0,24 MPa) durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo (150 mg, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CL-EM = 0,78 min, m/z = 261,9 $[M+H]^+$.

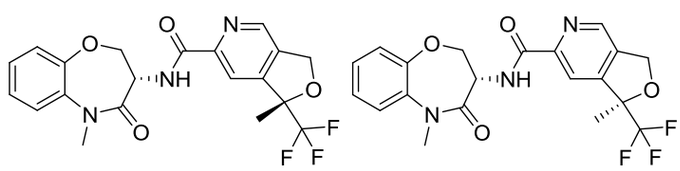
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,78 min, IEN+ [M+H] encontrado = 261,9.



Etapa 5:

ácido 1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Una mezcla de 1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxilato de metilo (140 mg, 0,54 mmol) e hidróxido potásico (60 mg, 1,07 mmol) en etanol (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. A la mezcla se le añadió HCl 1 N (3 ml) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en metanol (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido 1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico en bruto (120 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 6:

(1S)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida y

(1R)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (40 mg, 0,21 mmol), 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-ol (5,6 mg, 0,04 mmol), ácido

1-metil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxílico (51 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (40 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 48 % al 78 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(trifluorometil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida (55 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para proporcionar:

(1S)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,376 min) (17,9 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,27 – 7,26 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,14 – 5,05 (m, 1H), 4,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). T_R de CL-EM = 1,084 min, m/z = 422,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 2 min) tiempo de retención 1,084 min, IEN+ [M+H] encontrado = 422,2.

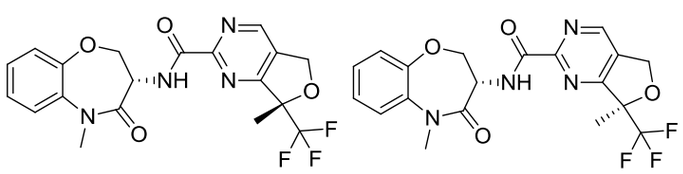
(1R)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,736 min) (19,1 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,26 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,15 – 5,05 (m, 1H), 4,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). T_R de CL-EM = 1,092 min, m/z = 422,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 2 min) tiempo de retención 1,092 min, IEN+ [M+H] encontrado = 422,2.

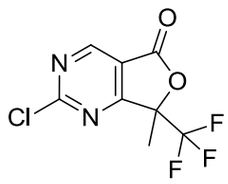
Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 um) Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (NH_3H_2O al 0,1 %), CO_2 supercrítico/ EtOH + NH_3H_2O = 45/45; 80 ml/min.

Ejemplos 743 y 745

Método WX 188

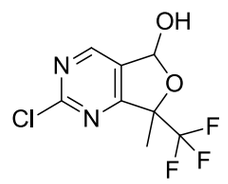


(7S)-7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluoro metil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida y (7R)-7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluoro metil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida



Etapa 1: 2-cloro-7-metil-7-(trifluorometilo)furo[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (27,0 g, 190,4 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió n-butil·litio (2,5 M en hexanos, 76,0 ml, 190,0 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y se añadió ácido 2-cloropirimidin-5-carboxílico (10,0 g, 63,3 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 2,5 h más y se añadió 1,1,1-trifluoroacetona (21,4 g, 190,0 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 24 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (100 ml). La mezcla se ajustó a pH = 2-3 mediante la adición de HCl 2 M (200 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultarrrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-7-metil-7-(trifluorometilo)furo[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona (2,5 g, 16 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.

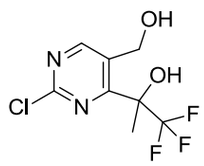


Etapa 2: 2-cloro-7-metil-7-(trifluorometil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol

A una solución de 2-cloro-7-metil-7-(trifluorometilo)furo[3,4-d]pirimidin-5(7H)-ona (2,5 g, 9,9 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 20,0 ml, 20,0 mmol) a -78 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de agua (0,05 ml) y NaOH al 10 % (0,05 ml) seguido de H_2O (0,15 ml). La mezcla se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar

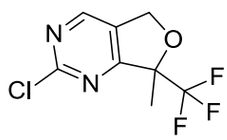
2-cloro-7-metil-7-(trifluorometil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-5-ol (1,2 g, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,622 min, m/z = 254,9 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,622 min, IEN+ [M+H] encontrado = 254,9.



Etapa 3: 2-(2-cloro-5-(hidroximetil)pirimidin-4-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

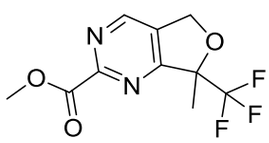
Una mezcla de 2-cloro-7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-5-ol (600 mg, 2,36 mmol) en ácido trifluoroacético (2,69 g, 23,57 mmol) se agitó a 0 ºC durante 30 min y después se añadió trietilsilano (2,74 g, 23,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-[2-cloro-5-(hidroximetil)pirimidin-4-il]- 1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (300 mg, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo.



Etapa 4: 2-cloro-7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina

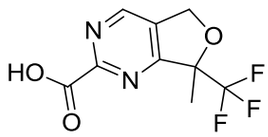
A una solución de 2-[2-cloro-5-(hidroximetil)pirimidin-4-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (300 mg, 1,17 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron tri-n-butilfosfina (355 mg, 1,75 mmol) y N1,N1,N2,N2-tetrametildiazen-1,2-dicarboxamida (302 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina (120 mg, 43 %). T_R de CLEM = 0,692 min, m/z = 239,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,692 min, IEN+ [M+H] encontrado = 239,0.



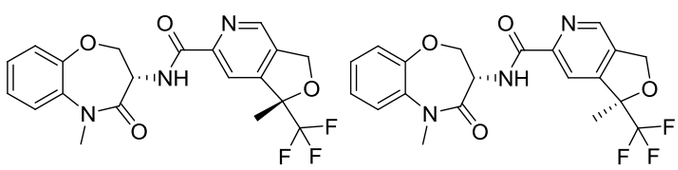
Etapa 5: 7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-cloro-7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidina (100 mg, 0,42 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (31 mg, 0,04 mmol) y trietilamina (212 mg, 2,1 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 80 ºC durante 8 h en atmósfera de CO (0,35 MPa). Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultarrrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 100 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (80 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 6: ácido 7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico

Una mezcla de 7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (80 mg, 0,31 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (128 mg, 3,05 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml)/agua (3 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 1 N (3 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido 7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico en bruto (60 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 7:
(7S)-7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluoro metil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida y
(7R)-7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluoro metil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (28 mg, 0,15 mmol), ácido 7-metil-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (30 mg, 0,12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (20 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (28 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 32 % al

62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (30 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

(7S)-7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 5,298 min) (10,7 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,72 – 4,67 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,817 min, m/z = 423,0 $[M + H]^+$.

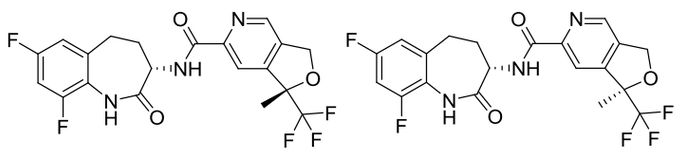
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,817 min, IEN+ [M+H] encontrado = 423,0.

(7R)-7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 6,174 min) (11,7 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,72 – 4,67 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,824 min, m/z = 423,0 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,824 min, IEN+ [M+H] encontrado = 423,0.

Condición de SFC: Columna: ChiralCel (OD-H 150×4,6 mm de D.I., 5 um) Fase móvil: A: CO_2 B: Etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantenido al 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplos 746 y 748



(1S)-1-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida y (1R)-1-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 184**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 48-78 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida (55 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. El racemato se separó adicionalmente por SFC quiral para proporcionar:

(1S)-1-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 3,756 min) (18,7 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,79 – 4,70 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,72 (s, 3H). T_R de CL-EM = 1,056 min, m/z = 442,2 $[M+H]^+$

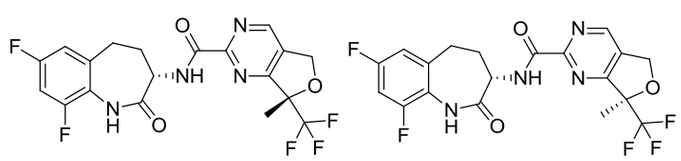
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 2 min) tiempo de retención 1,056 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,2.

(1R)-1-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,978 min) (15,6 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,79 – 4,70 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,72 (s, 3H). T_R de CL-EM = 1,068 min, m/z = 442,2 $[M+H]^+$

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 2 min) tiempo de retención 1,068 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak AD 150×4,6 mm de D.I., 3 um, Fase móvil: metanol al 25 % (DEA al 0,05 %) en CO_2, Caudal: 2,4 ml/min, Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplos 747 y 749



(7S)-7-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida y

(7R)-7-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida

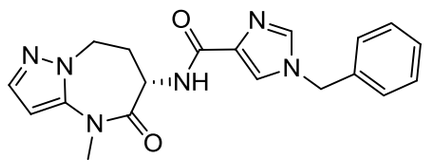
Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 188**. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 32 % al 62 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar N-((S)-7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b] azepin-3-il)-7-metil-7-(trifluorometil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (30 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. El racemato se separó por SFC quiral para proporcionar:

(7S)-7-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 3,801 min) (9,1 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 3,04 – 2,98 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 1,76 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,799 min, m/z = 443,0 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,799 min, IEN+ [M+H] encontrado = 443,0.

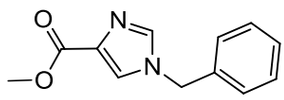
(7R)-7-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,334 min) (9,9 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 3,04 – 2,98 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 1,76 (s, 3H). T_R de CLEM = 0,803 min, m/z = 443,0 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,803 min, IEN+ [M+H] encontrado = 443,0. Condiciones de SFC: : Columna: ChiralPak (AD-3 150×4,6 mm de D.I., 3 um) Fase móvil: A: CO2 B: Metanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantenido al 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, Caudal: 2,5 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 750

Método WX 184

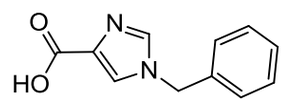


1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida



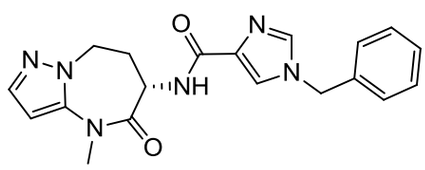
Etapa 1: 1-bencilimidazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 4-imidazolcarboxilato de metilo (500 mg, 3,96 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron trietilamina (482 mg, 4,76 mmol) y bromuro de bencilo (678 mg, 3,96 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 20-50 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-bencilimidazol-4-carboxilato de metilo (118 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CL-EM = 1,273 min, m/z = 217,1 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,273 min, IEN+ [M+H] encontrado = 217,1.



Etapa 2: ácido 1-bencilimidazol-4-carboxílico

Una mezcla de 1-bencilimidazol-4-carboxilato de metilo (90 mg, 0,42 mmol) e hidróxido de litio hidrato (50 mg, 2,08 mmol) en etanol/agua (9 ml, 8:1) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl 2 M. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 1-bencilimidazol-4-carboxílico en bruto (60 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



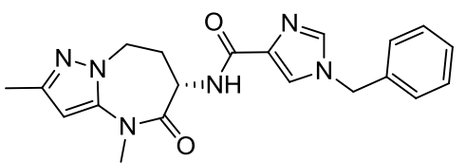
Etapa 3:

1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencilimidazol-4-carboxílico (34 mg, 0,17 mmol), (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (30 mg, 0,17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (48 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 7-37 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida (14,5 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,41 (m, 5H), 6,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,44 – 4,37 (m, 2H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H). T_R de CL-EM = 0,679 min, m/z = 365,1 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,679 min, IEN+ [M+H] encontrado = 365,1.

Ejemplo 751



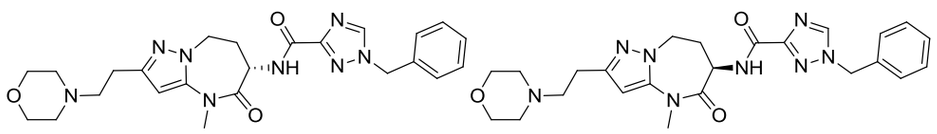
1-bencil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il] imidazol-4-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 184.** El producto en bruto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 10-40 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar 1-bencil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida (21,5 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,77 – 2,71 (m, 1H), 2,32 – 2,28 (m, 4H). T_R de CL-EM =0,709 min, m/z = 379,1 $[M+H]^+$.

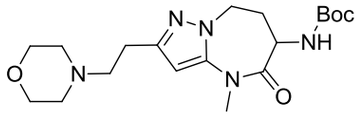
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,709 min, IEN+ [M+H] encontrado = 379,1

Ejemplo 752

Método WX 199

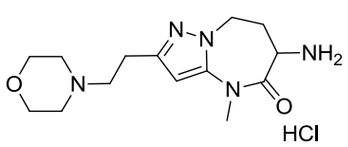


1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

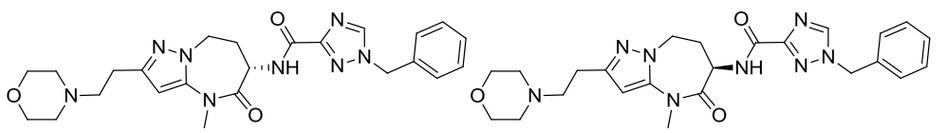
Una mezcla de metanosulfonato de 2-[6-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-5-oxo -7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]etilo (200 mg, 0,50 mmol) y morfolina (216 mg, 2,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 50 ºC durante 6 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar N-[4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (150 mg, 77 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: clorhidrato de 6-amino-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de N-[4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,38 mmol) en acetato de

etilo (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4,0 M en acetato de etilo, 4,0 ml, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 6-amino-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5(6H)-ona en bruto (120 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3:

1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1 .3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1 .3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (40 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de 6-amino-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (60 mg, 0,18 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (38 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 15 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 35-65 %/NH_4OH al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepi n-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (70 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 5,064 min) (23 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,53 – 4,50 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,23 – 4,21 (m, 1H), 3,73 – 3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,86 – 2,81 (m, 3H), 2,72 – 2,67 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 4H), 2,26 – 2,24 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,653 min, m/z = 479,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,653 min, IEN+ [M+H] encontrado = 479,2.

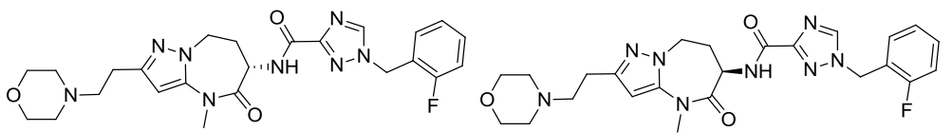
1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 6,035 min)

(22,7 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,53 – 4,50 (m, 1H), 4,34 – 4,31 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 3H), 2,72 – 2,67 (m, 2H),2,58 – 2,52 (m, 4H), 2,26 – 2,24 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,651 min, m/z = 479,2 [M + H]+.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,651 min, IEN+ [M+H] encontrado = 479,2.

Condición de SFC: Columna: Chiralcel (OD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um) Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min, Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 753



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 199**. El material racémico se separó por SFC quiral para proporcionar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,621 min) (17,4 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,41 – 7,38 m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,23 – 4,21 (m, 1H), 3,73 – 3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,86 – 2,81 (m, 3H), 2,72 – 2,67 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 4H), 2,26 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,668 min, m/z = 497,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,668 min, IEN+ [M+H] encontrado = 497,2.

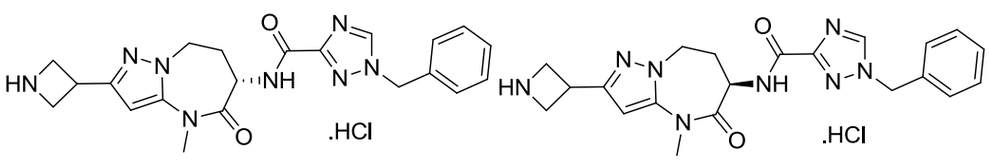
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 6,349 min) (19,8 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,55 (s,

2H), 4,54 – 4,52 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,73 – 3,70 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,86 – 2,81 (m, 3H), 2,72 – 2,68 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 4H), 2,26 – 2,24 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,665 min, m/z = 497,2 [M + H]+. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,665 min, IEN+ [M+H] encontrado = 497,2.

Condición de SFC: Columna: Chiralcel (OD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um) Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min, Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 754

Método WX 213



clorhidrato de 1-bencil-N-[(6S)-2-(azetidin-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y clorhidrato de 1-bencil-N-[(6R)-2-(azetidin-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución en mezcla agitada de 3-[6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (120 mg, 1,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 5-35 %/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar N-[2-(azetidin-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxamida (35 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

El material racémico se separó por SFC quiral y después se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 5-35 %/HCl al 0,05 % en agua) para dar:

clorhidrato de 1-bencil-N-[(6S)-2-(azetidin-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 2,254 min) (11,0 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53 – 4,50 (m, 1H), 4,47 – 4,14 (m, 7H), 3,34 (s, 3H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H). T_R de CLEM = 2,187 min; *m/z* = 421,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,03 % en agua durante 3,0 min) tiempo de retención 2,187 min, IEN+ [M+H] encontrado = 421,2.

clorhidrato de 1-bencil-N-[(6R)-2-(azetidin-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 3,065 min) (11,1 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco.

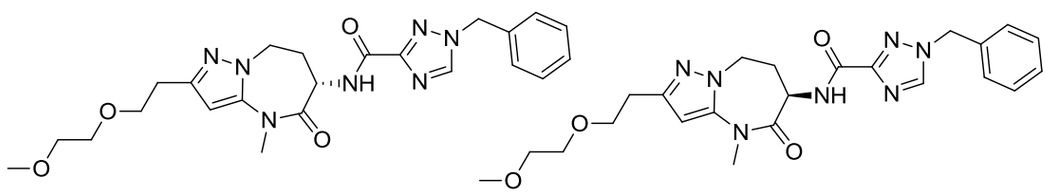
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,48 – 4,14 (m, 7H), 3,37 (s, 3H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H). T_R de CLEM = 2,195 min; *m/z* = 421,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,03 % en agua durante 3,0 min) tiempo de retención 2,195 min, IEN+ [M+H] encontrado = 421,2.

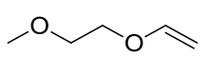
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 150×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: 40 % de metanol (etanolamina al 0,1 %) en CO_2. Caudal: 2,5 ml/min. Temp. de la columna: 35 ºC.

Ejemplo 755

Método WX 192



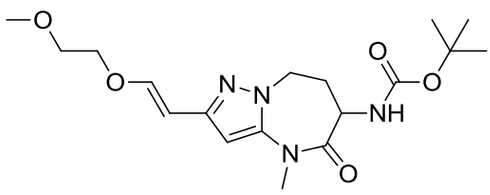
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (2-metoxietoxi)etano

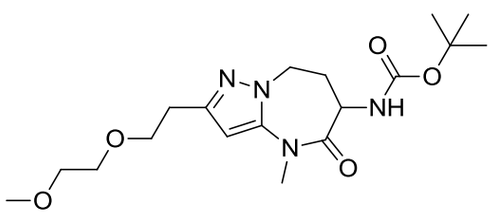
Una mezcla de yodometano (7,7 ml, 124,0 mmol), éter monovinílico de etilenglicol (5,0 g, 56,8 mmol) e hidróxido potásico (3,8 g, 68,1 mmol) se agitó a 0 ºC durante

30 min y después a 20 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar (2-metoxietoxi)etano en bruto (2 g, 35 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDC1_3$, 400 MHz) δ 6,52 – 6,47 (m, 1H), 4,19 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,99 (m, 1H), 3,82 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H).



Etapa 2: (2-(2-(2-metoxietoxi)vinil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de (E)-terc-butilo.

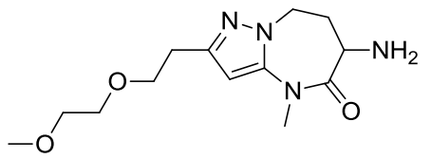
Una mezcla de N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,39 mmol), N,N-diisopropiletilamina (540 mg, 4,18 mmol), 1-metoxi-2-viniloxi-etano (142 mg, 1,39 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (71 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a 80 ºC durante 12 h con protección en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar (2-(2-(2-metoxietoxi)vinil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de (E)-terc-butilo (140 mg, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CL-EM = 1,535 min, m/z = 381,2 [M+H] +. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,535 min, IEN+ [M+H] encontrado = 381,2.



Etapa 3: (2-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (2-(2-(2-metoxietoxi)vinil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de (E)-terc-butilo (140 mg, 0,37 mmol)

y paladio sobre carbono (10 %, 0,1 g) en metanol (10 ml) se hidrogenó (0,34 MPa) a 25 ºC durante 1,5 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (2-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (140 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro. T_R de CL-EM = 1,39 min, m/z = 383,2 [M+H] +. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,39 min, IEN+ [M+H] encontrado = 383,2.

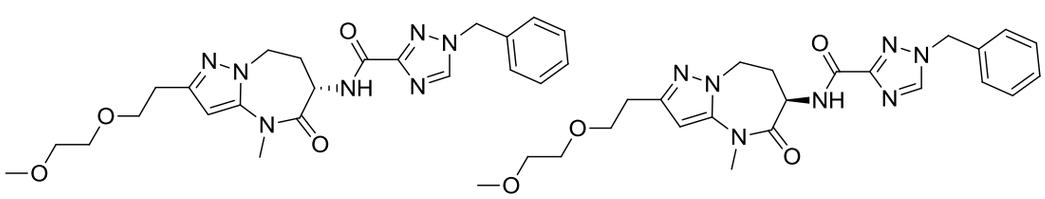


Etapa 4:

6-amino-2-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5 (6H)-ona

A una solución en mezcla agitada de (2-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (656 mg, 5,75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 25 ºC y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar la 6-amino-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5-ona en bruto (80 mg, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CL-EM = 1,256 min, m/z = 283,2 [M+H] +.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,256 min, IEN+ [M+H] encontrado = 283,2.



Etapa 5:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (17 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (27 mg, 0,14 mmol), 6-amino-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,07 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-45 %/NH_3 al 0,05 %·H_2O en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (20 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

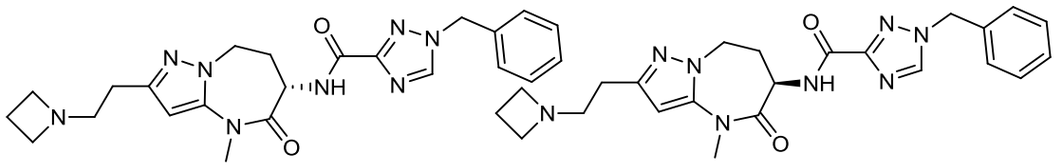
1-bencil-N-[(6S)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin- 6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,593 min) (6 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,44 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,54 – 3,51 (m, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,79 – 2,71 (m, 3H), 2,16 – 2,13 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,355 min, m/z = 468,2 [M+H] +. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,355 min, IEN+ [M+H] encontrado = 468,2.

1-bencil-N-[(6R)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin- 6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,435 min) (2 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,44 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,54 – 3,51 (m, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,79 – 2,73 (m, 3H), 2,18 – 2,14 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,400 min, m/z = 468,2 [M+H] +. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,400 min, IEN+ [M+H] encontrado = 468,2.

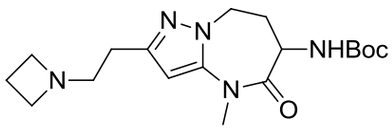
Condición de SFC: Columna: chiralcel OD-3 100 x 4,6 mm de D.I., 3 um fase móvil: A: CO_2; B: etanol (DEA al 0,05 %) gradiente: mantenido al 5 % durante 1,0 min, después de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1,0 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 756

Método WX 198



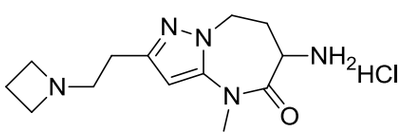
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y
1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

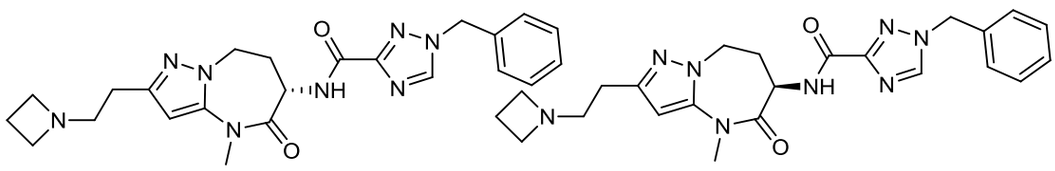
(2-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de clorhidrato de azetidina (186 mg, 1,99 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió carbonato potásico (549 mg, 3,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h. Después, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de metanosulfonato de 2-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il)etilo (160 mg, 0,40 mmol), N,N-diisopropiletilamina (308 mg, 2,39 mmol) y yoduro sódico (60 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar (2-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: clorhidrato de 6-amino-2-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5(6H)-ona

A una solución de (2-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,30 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 M en acetato de etilo, 12,0 ml, 48,0 mmol. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentraron a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 6-amino-2-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona en bruto (90 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de 6-amino-2-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (60 mg, 0,20 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (41 mg, 0,20 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (58 mg, 0,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 15 ºC durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 3-33 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar N-(2-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para proporcionar:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,941 min) (4,2 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,36 – 3,34 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,32 – 3,30 (m, 2H), 2,87 – 2,78 (m, 3H), 2,67 – 2,63 (m, 2H), 2,25 – 2,22 (m, 1H), 2,15 – 2,10 (m, 2H). T_R de CL-EM = 0,603 min, m/z = 449,1 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua

+ ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,603 min, IEN+ [M+H] encontrado = 449,1.

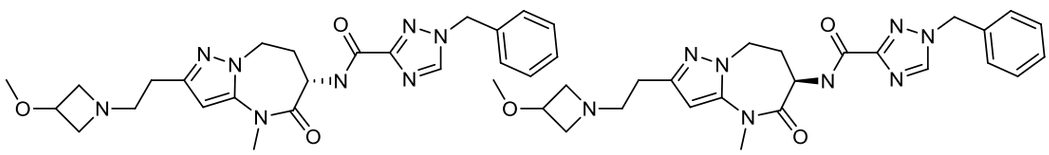
1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,372 min) (4,1 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32 – 3,30 (m, 2H), 3,29 – 3,28 (m, 2H), 2,87 – 2,82 (m, 1H), 2,77 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,66 – 2,61 (m, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 2H). T_R de CL-EM = 0,604 min, m/z = 449,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,604 min, IEN+ [M+H] encontrado = 449,1.

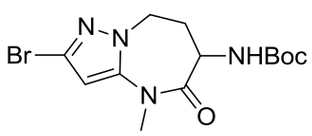
Condición de SFC: columna chiralpak AD-3 (100 mm x 4,6 mm de D.I.), 3 um fase móvil: A: CO2; B: EtOH (DEA al 0,05 %) gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min, Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 757

Método WX 194



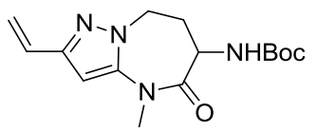
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (2-bromo-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de 6-amino-2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (9,0 g, 34,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron trietilamina (14,5 ml, 104,2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (11,4 g, 52,1 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC

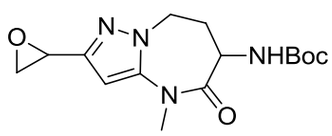
durante 16 h y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (2-bromo-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]
diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (10,5 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: (4-metil-5-oxo-2-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (2-bromo-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (6,0 g, 16,70 mmol), fluoruro de cesio (7,6 g, 50,11 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (1,2 g, 1,67 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (4,5 g, 33,40 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml)/agua (10 ml) se calentó a 90 ºC durante 16 h con protección en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar (4-metil-5-oxo-2-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]
diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (4,2 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CL-EM = 0,687 min, m/z = 250,8 $[M-56]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,687 min, ESI+ encontrado [M-56] = 250,8.

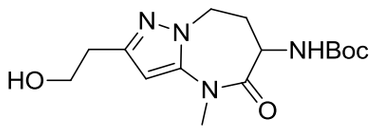


Etapa 3: (4-metil-2-(oxiran-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de (4-metil-5-oxo-2-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (3,7 g, 12,08 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,1 g, 12,08 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El

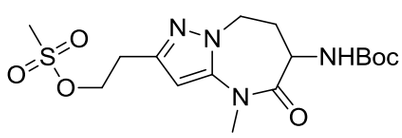
residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar (4-metil-2-(oxiran-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (1,1 g, 28 %) en forma de un sólido incoloro. T_R de CL-EM = 0,704 min, m/z = 266,8 $[M-56]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,704 min, ESI+ encontrado [M-56] = 266,8.



Etapa 4: (2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

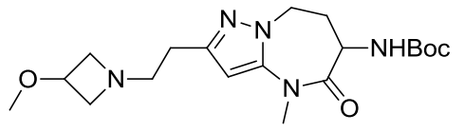
Una mezcla de (4-metil-2-(oxiran-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (1,6 g, 4,96 mmol), paladio sobre carbono (10 %, 528 mg) y formiato de amonio (3,2 g, 49,63 mmol) en metanol (15 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) a 20 ºC durante 16 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar (2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo en bruto (1,4 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. T_R de CL-EM = 0,704 min, m/z = 268,9 $[M-56]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,704 min, ESI+ encontrado [M-56] = 268,9.



Etapa 5: metanosulfonato de 2-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il)etilo

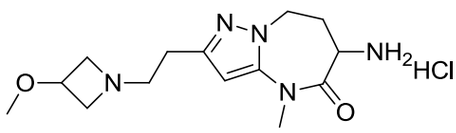
A una solución de (2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (600 mg, 1,85 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron trietilamina (0,77 ml, 5,55 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (600 mg, 5,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 80 % en éter de petróleo) para proporcionar metanosulfonato de 2-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-5-oxo-

5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il)etilo (632 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco, usado tal cual en la siguiente etapa.



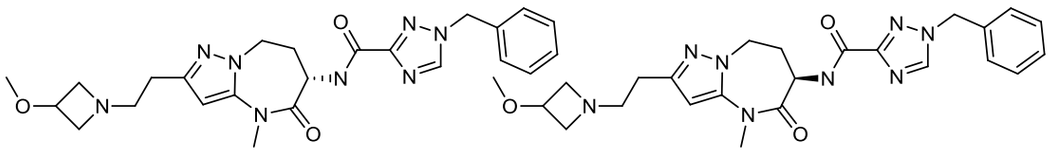
Etapa 6: (2-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de clorhidrato de 3-metoxiazetidina (246 mg, 1,99 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió carbonato potásico (549 mg, 3,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de metanosulfonato de 2-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il)etilo (160 mg, 0,40 mmol), N,N-diisopropiletilamina (54 mg, 0,40 mmol) y yoduro sódico (60 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se calentó a 50 ºC durante 16 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo) para dar (2-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CL-EM = 0,551 min, m/z = 394,0 $[M-56]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,551 min, ESI+ encontrado [M-56] = 394,0.



Etapa 7: clorhidrato de 6-amino-2-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de (2-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,38 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 M en acetato de etilo, 15,0 ml, 60,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 h y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 6-amino-2-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona en bruto (125 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 8:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de clorhidrato de 6-amino-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (80 mg, 0,24 mmol), ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (49 mg, 0,24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (70 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 15 ºC durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 5-35 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 1-bencil-N-(2-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para proporcionar:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 1,696 min) (3,5 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,63 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,84 – 2,80 (m, 3H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 1H). T_R de CL-EM = 0,556 min, *m/z* = 479,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,556 min, IEN+ [M+H] encontrado = 479,1.

1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 1,995 min) (3,5 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 4,06 – 4,02 (m, 1H), 3,63 (t, *J* = 7,0 Hz,

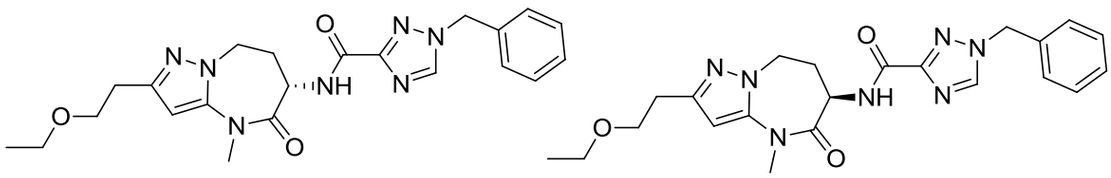
2H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,84 – 2,80 (m, 3H), 2,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 1H). T_R de CL-EM = 0,550 min, *m/z* = 479,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,550 min, IEN+ [M+H] encontrado = 479,1.

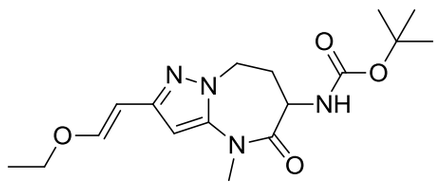
Condición de SFC: columna chiralpak AD-3 (50 mm x 4,6 mm de D.I.), 3 um fase móvil: A: CO2; B: EtOH (DEA al 0,05 %) gradiente: mantenido al 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min. Caudal: 4 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 758

Método WX 190



1-bencil-N-[(6S)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y
1-bencil-N-[(6R)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

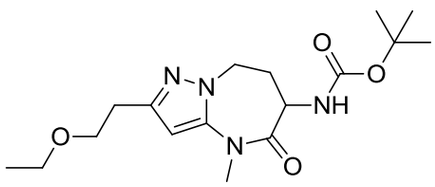


Etapa 1: N-[2-[(E)-2-etoxivinil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de etil vinil éter (40 mg, 0,56 mmol), N,N-diisopropiletilamina (216 mg, 1,67 mmol), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (28 mg, 0,06 mmol) y N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a 80 ºC durante 12 h con protección en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar N-[2-[(E)-2-etoxivinil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]

carbamato de terc-butilo (100 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. T_R de CLEM = 2,13 min, m/z = 351,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 2,13 min, IEN+ [M+H] encontrado = 351,2.

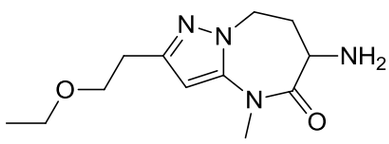


Etapa 2:

(2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de N-[2-[(E)-2-etoxivinil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,29 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 0,1 g) en metanol (50 ml) se hidrogenó (0,34 MPa) a 25 ºC durante 1,5 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 50 % en éter de petróleo) para dar (2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CLEM = 0,779 min, m/z = 353,1 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,779 min, IEN+ [M+H] encontrado = 353,1.



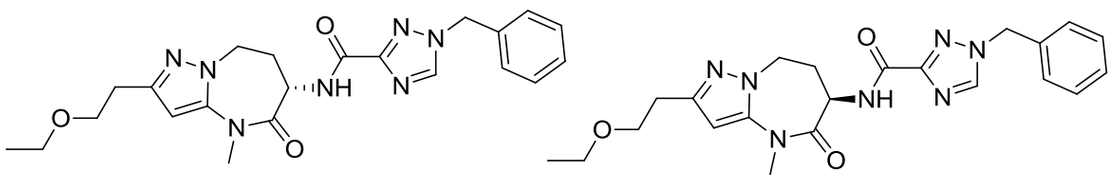
Etapa 3:

6-amino-2-(2-etoxietil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de (2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (874 mg, 7,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 12 h y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre

sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar la 6-amino-2-(2-etoxietil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en bruto (50 mg, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,325 min, IEN+ [M+H] encontrado = 253,2.



Etapa 4:

1-bencil-N-[(6S)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

1-bencil-N-[(6R)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (24 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (38 mg, 0,20 mmol), 6-amino-2-(2-etoxietil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (25 mg, 0,10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 22-52 %/NH_3 al 0,05 %·H_2O en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]- 1,2,4-triazol-3-carboxamida (25 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-[(6S)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepi n- 6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,421 min) (4,3 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,44 – 4,41 (m, 1H), 4,36 – 4,30 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 3,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,45 – 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,78 – 2,74 (m, 3H), 2,17 – 2,13 (m, 1H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 1,482 min, m/z = 438,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,482 min, IEN+ [M+H] encontrado = 438,2.

1-bencil-N-[(6R)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepi n-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,225 min) (7,5 mg,

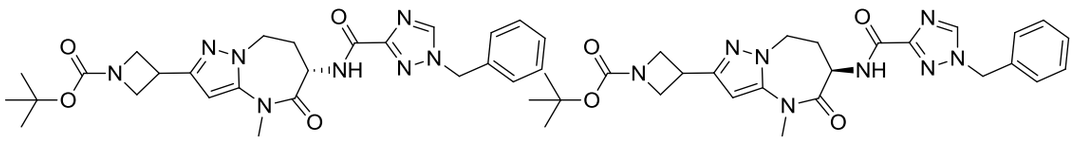
30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,44 – 4,41 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 4,19 – 4,10 (m, 1H), 3,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,45 – 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,78 – 2,74 (m, 3H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 1,483 min, m/z = 438,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,483 min, IEN+ [M+H] encontrado = 438,2.

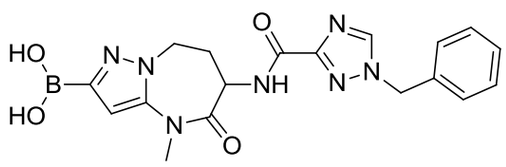
Condición de SFC: Columna: chiralcel OD-3 50×4,6 mm de D.I., 3 um fase móvil: A: CO_2; B: etanol (DEA al 0,05 %) gradiente: mantenido al 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 759

Método WX 212



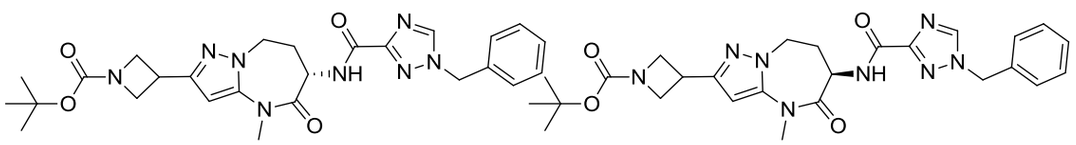
3-[(6S)-6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 3-[(6R)-6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1: ácido (6-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il)borónico

Una mezcla de 1-bencil-N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (2,5 g, 5,63 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,1 g, 8,44 mmol), dicloruro de 1,1- bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (0,4 g, 0,56 mmol) y acetato potásico (1,7 g, 16,88 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 90 ºC durante 12 h y se filtró. El

filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 18-28/amoniaco al 0,05 % en agua) para dar ácido [6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]- 4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]borónico (1,0 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,687 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,1.



Etapa 2:

3-[(6S)-6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 3-[(6R)-6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3-yodoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (276 mg, 0,98 mmol), ácido [6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]borónico (200 mg, 0,49 mmol), carbonato de cesio (159 mg, 0,49 mmol) y ciclopentil(difenilo)fosfano diclorometano dicloropaladio hierro (399 mg, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (3 ml) se agitó a 90 ºC durante 0,5 h en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 3-[6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1, 5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico (25 mg) se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

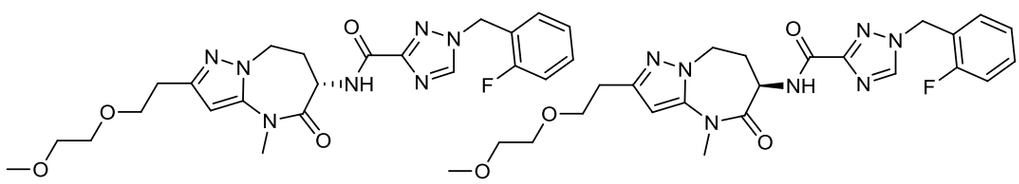
3-[(6S)-6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (Pico 1 tiempo de retención 5,537 min) (7,5 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,44 – 4,19 (m, 4H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (s, 1H), 1,46 (s, 9H). T_R de CLEM = 1,747 min; *m/z* = 421,2 $(M-100)^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,03 %

en agua durante 3,0 min) tiempo de retención 1,747 min, ESI+ encontrado [M-100] =421,2.

3-[(6R)-6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonil)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (Pico 2 tiempo de retención 6,650 min) (10,0 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,45 – 4,19 (m, 4H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (s, 1H), 1,46 (s, 9H). T_R de CLEM = 1,747 min; *m/z* = 421,2 $(M-100)^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,03 % en agua durante 3,0 min) tiempo de retención 1,747 min, ESI+ encontrado [M-100] = 421,2.

Condiciones de SFC: Columna: ChiralPak AD-3 150×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: Etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantenido al 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 2,5 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 760



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H- pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H- pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 192**. El material racémico se separó por SFC quiral para proporcionar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,167 min) (17 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,52 – 3,51 (m, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,78 – 2,75 (m, 3H), 2,19 – 2,14 (m, 1H). T_R de CL-EM = 0,748 min, m/z = 508,2.2

$[M+Na]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,748 min, ESI+ encontrado [M+Na] = 508,2.

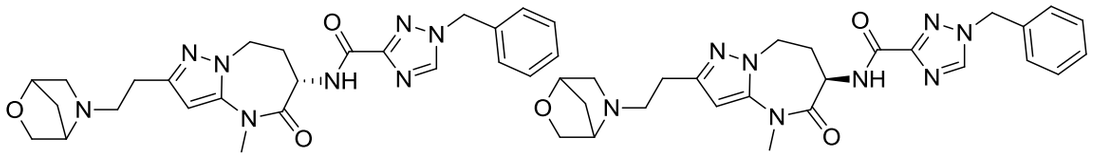
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,878 min) (11,4 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,52 – 3,51 (m, 2H), 3,49 – 3,44 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,78 – 2,75 (m, 3H), 2,19 – 2,14 (m, 1H). T_R de CL-EM = 0,744 min, m/z = 508,2 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,744 min, ESI+ encontrado [M+Na] = 508,2.

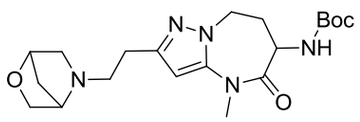
Condiciones de SFC: (Columna: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (acetato de dietilo al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 761

Método WX 203



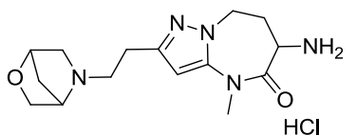
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (2-(2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

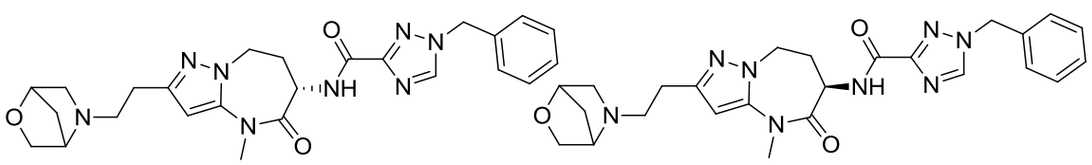
Una mezcla de metanosulfonato de 2-[6-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro -6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]etilo (230 mg, 0,57 mmol), clorhidrato de

2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (232 mg, 1,71 mmol) y carbonato potásico (237 mg, 1,71 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 50 ºC durante 6 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 25-55 %/NH_4OH al 0,05 % en agua) para proporcionar (2-(2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 43 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: clorhidrato de 2-(2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de (2-(2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 M en acetato de etilo, 4,0 ml, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 h y se concentraron a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 2-(2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona en bruto (80 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3:

1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (30 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de 2-(2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona (40 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (23 mg, 0,12 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol

(16 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 18-48 %/NH_4OH al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H - pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (30 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

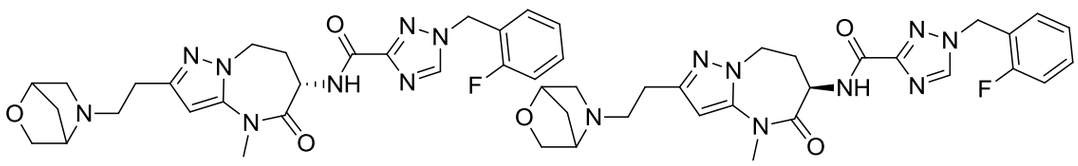
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Picos 1 y 2, tiempo de retención 5,386 min, 5,502 min) (10,7 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,55 – 4,52 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,64 – 3,61 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,93 – 2,77 (m, 6H), 2,62 – 2,59 (m, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 1H), 1,92 – 1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,75 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,670 min, m/z = 491,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,670 min, IEN+ [M+H] encontrado = 491,2.

1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (pico 3, tiempo de retención 6,674 min) (9,8 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 8,57 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,55 – 4,52 (m, 1H), 4,34 – 4,30 (m, 1H), 4,30 – 4,24 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,64 – 3,61 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,93 – 2,77 (m, 6H), 2,62-2,59 (m, 1H),2,26 – 2,20 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,74 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,669 min, m/z = 491,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,669 min, IEN+ [M+H] encontrado = 491,2.

Condiciones de SFC: : Columna: Chiralcel (OD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um) Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 762



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 203**. El material racémico se separó por SFC quiral para proporcionar:

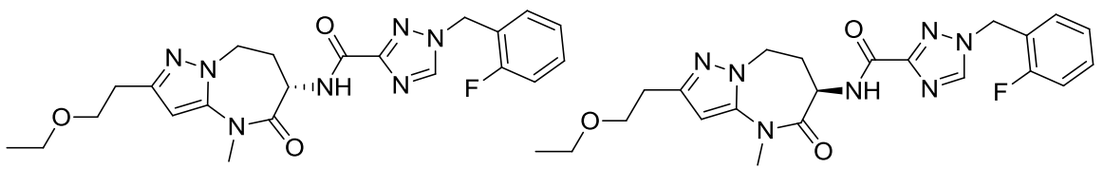
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Picos 1 y 2, tiempo de retención 4.939, 5,026 min) (15,5 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,55 – 4,52 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,64 – 3,61 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,93 – 2,77 (m, 6H), 2,62 – 2,59 (m, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 1H), 1,92 – 1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,75 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,680 min, m/z = 509,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,680 min, IEN+ [M+H] encontrado = 509,2.

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Picos 3, tiempo de retención 5,812 min) (13,9 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,55 – 4,52 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,64 – 3,61 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,93 – 2,77 (m, 6H), 2,62 – 2,59 (m, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 1H), 1,92 – 1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,75 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,685 min, m/z = 509,2 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,685 min, IEN+ [M+H] encontrado = 509,2.

Condiciones de SFC: : Columna: Chiralcel (OD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um) Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y

mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 763



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 190.** El material racémico se separó por SFC quiral para proporcionar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,003 min) (6,8 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,78 – 2,70 (m, 3H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,08 (t, *J* =7,2 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 0,760 min, m/z = 456,1 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,760 min, IEN+ [M+H] encontrado = 456,1

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,673 min) (9,5 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 7,13 – 7,00 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,44 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,78 – 2,70 (m, 3H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,09 (t, *J* =7,2 Hz, 3H). T_R de CL-EM = 0,760 min, m/z = 456,1 $[M+H]^+$.

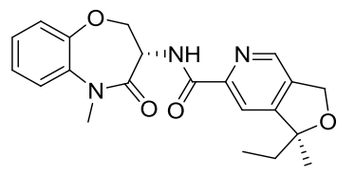
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,760 min, IEN+ [M+H] encontrado = 456,1.

Condición de SFC: (Columna: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (acetato de dietilo al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min

y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1,0 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 764

Método WX 209



(1S)-1-etil-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida

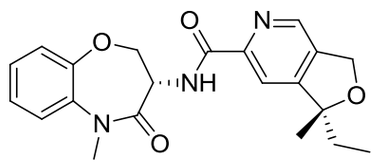
Una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (374 mg, 1,95 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (250 mg, 1,30 mmol) y ácido (1S)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (270 mg, 1,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 15 ºC durante 12 h y se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar (1S)-1-etil-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida (406 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,91 – 4,85 (m, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 2H), 3,35 – 3,34 (m, 3H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 0,68 (t, J = 7,2 Hz, 3H). T_R de CLEM = 0,841 min; m/z = 382,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,841 min, IEN+ [M+H] encontrado = 382,1.

tiempo de retención de HPLC quiral: 3,978 min (Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um. Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.)

Ejemplo 765

Método WX 208



(1R)-1-etil-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida

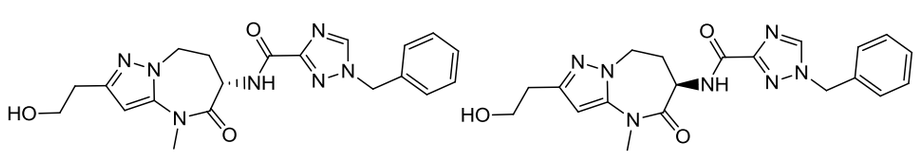
Una mezcla de 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (374 mg, 1,95 mmol), (3S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4-ona (250 mg, 1,30 mmol) y ácido (1R)-1-etil-1-metil-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxílico (270 mg, 1,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h y se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar (1R)-1-etil-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo -2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo [3,4-c]piridin-6-carboxamida (404 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,33 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,15 – 5,12 (m, 1H), 4,66 – 4,62 (m, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). T_R de CLEM = 0,850 min; *m/z* = 382,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,850 min, IEN+ [M+H] encontrado = 382,1.

tiempo de retención de HPLC quiral: 3,478 min (Columna: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um. Fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

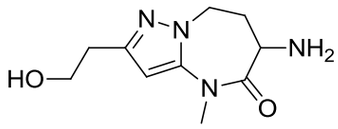
Ejemplo 766

Método WX 207



1-bencil-N-[(6S)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y

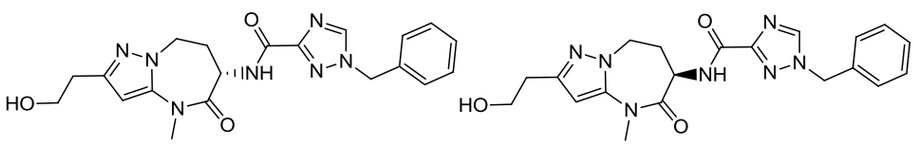
1-bencil-N-[(6R)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1:

6-amino-2-(2-hidroxietil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de N-[2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (703 mg, 6,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 3 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml), se le añadió carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) y se agitó durante 30 min. El sólido se retiró por filtración y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 50 % en diclorometano) para proporcionar 6-amino-2-(2-hidroxietil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (120 mg, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2:

1-bencil-N-[(6S)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (63 mg, 0,31 mmol), 6-amino-2-(2-hidroxietil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (70 mg, 0,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (42 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (60 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 10-40/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6

-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (30 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-[(6S)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,640 min) (11,5 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,35 – 3,33 (m, 3H), 2,92 – 2,77 (m, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,992 min; *m/z* = 410,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,992 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,2.

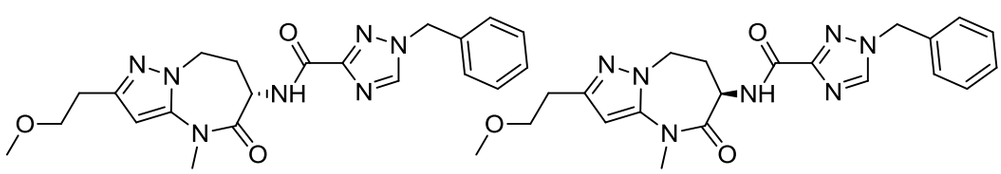
1-bencil-N-[(6R)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,416 min) (10,2 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,37 – 3,33 (m, 3H), 2,92 – 2,76 (m, 3H), 2,29 – 2,20 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,992 min; *m/z* = 410,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + ácido fórmico al 0,03 % durante 2,0 min) tiempo de retención 0,992 min, IEN+ [M+H] encontrado = 410,2.

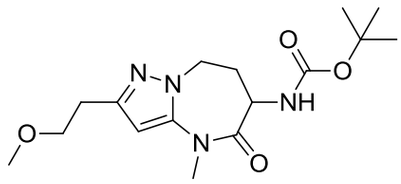
Condición de SFC: Columna: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 767

Método WX 196



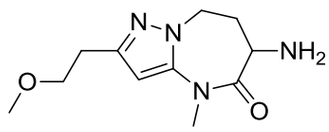
1-bencil-N-[(6S)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: (2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo.

Una mezcla de N-[2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,77 mmol), yodometano (2 ml, 32,13 mmol) y óxido de plata (II) (893 mg, 3,85 mmol) se agitó a 20 ºC durante 14 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,93 (s, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 1H), 3,65 – 3,61 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). T_R de CL-EM = 0,653 min, *m/z* = 338,9 (M+H)+.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,653 min, IEN+ [M+H] encontrado = 338,9.

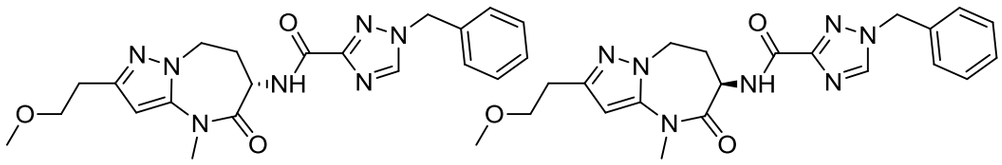


Etapa 2:

6-amino-2-(2-metoxietil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H) -ona.

A una solución en mezcla agitada de N-[2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,59 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 5,91 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 25 ºC y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar la 6-amino-2-(2-metoxietil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en bruto (120 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_R de CL-EM = 1,147 min, *m/z* = 239,2 (M+H)+.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,147 min, IEN+ [M+H] encontrado = 239,2.



Etapa 3:

1-bencil-N-[(6S)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

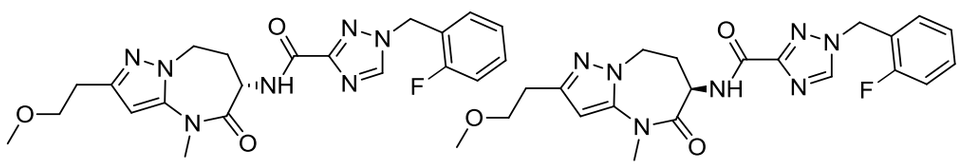
Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (23 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 0,21 mmol), 6-amino-2-(2-metoxietil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (25 mg, 0,10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 20 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 20–45 %/ácido fórmico al 0,225 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral para proporcionar: 1-bencil-N-[(6S)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,453 min) (11 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 4,34 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,87 – 2,83 (m, 3H), 2,27 – 2,21 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,429 min, m/z = 424,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,429 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,2.

1-bencil-N-[(6R)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,281 min) (19,2 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8,47 (s, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,45 – 4,41 (m, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 1H), 3,57 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,78 – 2,71 (m, 3H), 2,18 – 2,13 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,361 min, m/z = 424,2. CLEM

(acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,361 min, IEN+ [M+H] encontrado = 424,2.

Condición de SFC: (Columna: Chiralcel AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (acetato de dietilo al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 768



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 196**. El material racémico se separó por SFC quiral para proporcionar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,028 min) (11 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,22 – 7,09 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,86 – 2,77 (m, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,446 min, m/z = 442,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,446 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,2.

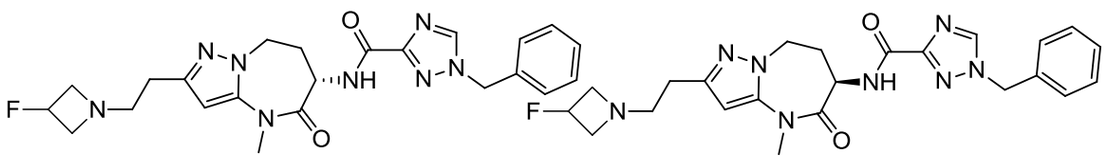
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 4,447 min) (25,1 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8,57 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 1H), 4,36 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 1H). T_R de CL-EM = 1,379 min, m/z = 442,2 [M+H] +. CLEM (acetonitrilo del 10 al

80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,03 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,379 min, IEN+ [M+H] encontrado = 442,2.

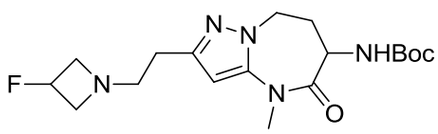
Condiciones de SFC: (Columna: Chiralcel AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (acetato de dietilo al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 769

Método WX 201

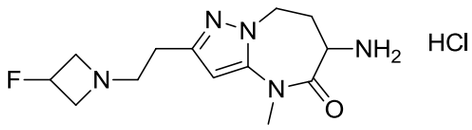


1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y
1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



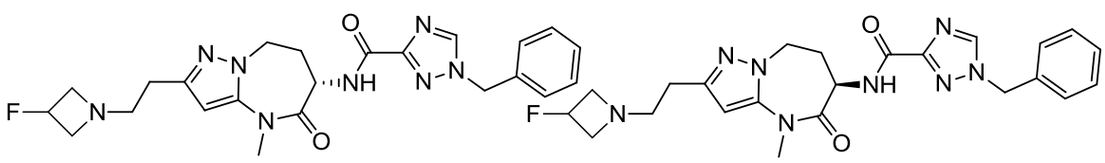
Etapa 1: (2-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro -4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de metanosulfonato de 2-[6-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-2-il]etilo (200 mg, 0,50 mmol), carbonato potásico (155 mg, 1,12 mmol), 3-fluoroazetidina (50 mg, 0,67 mmol) y yoduro sódico (56 mg, 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 50 ºC durante 6 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, gradiente disolvente: metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar
N-[2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (120 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 2: clorhidrato de 6-amino-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

A una solución de N-[2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,31 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4,0 M en acetato de etilo, 1,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 h y se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 6-amino-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (80 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

A una solución de una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (26 mg, 0,13 mmol), clorhidrato de 6-amino-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (40 mg, 0,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (26 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 15 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo 3-33/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (15 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención

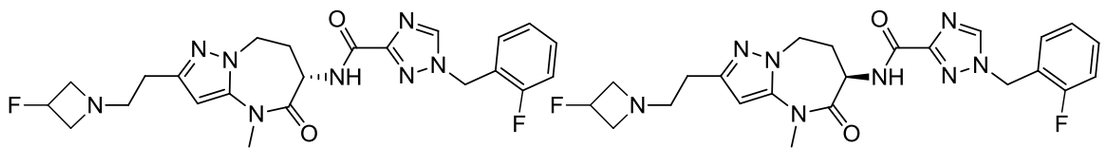
4,263 min) (3,6 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,24 – 5,18 (m, 0,5 H), 5,09 – 5,04 (m, 0,5 H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 5H), 2,91 – 2,81 (m, 3H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,472 min; *m/z* = 467,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,03 % en agua durante 3,0 min) tiempo de retención 1,472 min, IEN+ [M+H] encontrado = 467,2.

1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 5,366 min) (1,8 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,24 – 5,18 (m, 0,5 H), 5,09 – 5,04 (m, 0,5 H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 5H), 2,91 – 2,81 (m, 3H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,466 min; *m/z* = 467,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,03 % en agua durante 3,0 min) tiempo de retención 1,466 min, IEN+ [M+H] encontrado = 467,2.

Condiciones de SFC: :Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO2 B: iso-propanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 770



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 201**. El material racémico se separó por SFC quiral para proporcionar:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,021 min) (4,7 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz,

CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,33 – 5,25 (m, 0,5 H), 5,22 – 5,18 (m, 0,5 H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,36 – 4,33 (m, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,21 – 3,18 (m, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 3H), 2,29 – 2,25 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,486 min; *m/z* = 485,2 $(M+H)^+$.

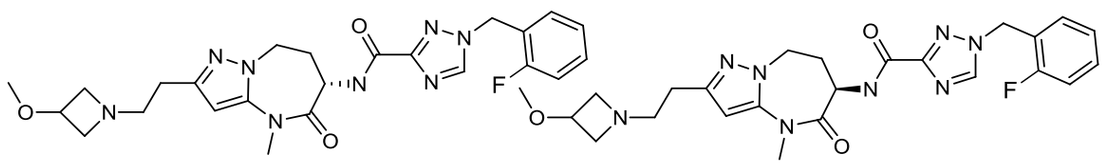
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,03 % en agua durante 3,0 min) tiempo de retención 1,486 min, IEN+ [M+H] encontrado = 485,2.

1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 5,051 min) (3,3 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,22 - 5,19 (m, 0,5 H), 5,08 - 5,04 (m, 0,5 H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 5H), 2,89 - 2,84 (m, 3H), 2,70 - 2,66 (m, 2H), 2,26 - 2,21 (m, 1H). T_R de CLEM = 1,482 min; *m/z* = 485,2 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + amoniaco al 0,03 % en agua durante 3,0 min) tiempo de retención 1,486 min, IEN+ [M+H] encontrado = 485,2.

Condiciones de SFC: :Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: iso-propanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 771



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 194.** El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 5-35 % en agua y ácido clorhídrico al 0,05 %) para proporcionar 1-(2-fluorobencil)-N-(2-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H- pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (40 mg, 33 %) en

forma de un sólido de color blanco. El compuesto racémico se separó adicionalmente por SFC quiral para proporcionar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro- 6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 1,653 min) (5,5 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 4,06 – 4,04 (m, 1H), 3,65 – 3,61 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,03 – 3,00 (m, 2H), 2,87 – 2,80 (m, 3H), 2,68 – 2,66 (m, 2H), 2,28 – 2,20 (m, 1H). T_R de CL-EM = 0,567 min, *m/z* = 497,1 $(M+H)^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,567 min, IEN+ [M+H] encontrado = 497,1.

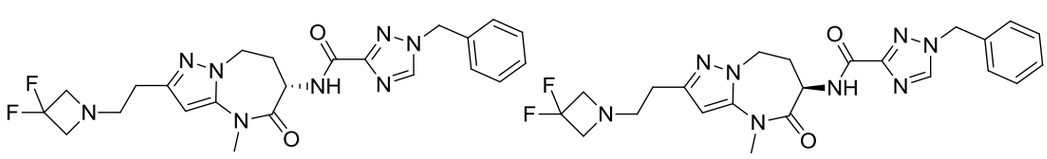
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro -6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 1,912 min) (4,5 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,34 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,20 (m, 1H), 4,05 – 4,02 (m, 1H), 3,64 – 3,60 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,87 – 2,78 (m, 3H), 2,68 – 2,64 (m, 2H), 2,28 – 2,21 (m, 1H). T_R de CL-EM = 0,574 min, *m/z* = 497,2 (M+H)+.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,574 min, IEN+ [M+H] encontrado = 497,2.

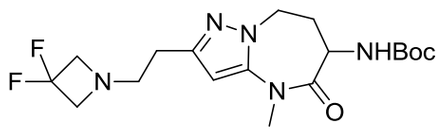
Condición de SFC: columna chiralpak AD-3 (50 mm x 4,6 mm de D.I.), 3 um fase móvil: A: CO_2; B: EtOH (DEA al 0,05 %) gradiente: mantenido al 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min. Caudal: 4 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 772

Método WX 205



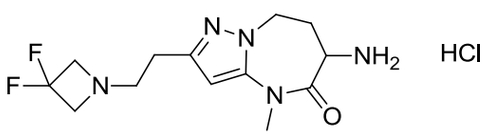
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y **1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida**



Etapa 1: (2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (241 mg, 1,86 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió carbonato potásico (513 mg, 3,72 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de yoduro sódico (59 mg, 0,37 mmol), metanosulfonato de 2-[6-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]etilo (150 mg, 0,37 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (241 mg, 1,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, gradiente disolvente: metanol al 0-10 % en diclorometano) para dar (2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 67 %). T_R de CLEM = 0,547 min, m/z = 400,0 $[M + H]^+$.

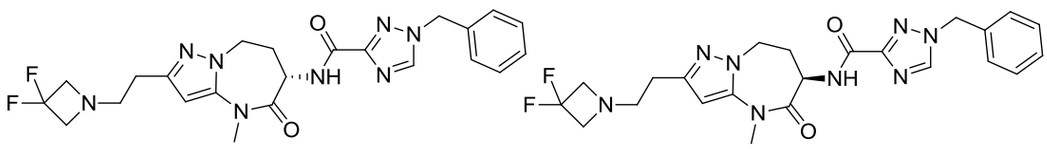
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,547 min, IEN+ [M+H] encontrado = 400,0.



Etapa 2: clorhidrato de 6-amino-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución de (2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 M en acetato de etilo, 5,0 ml, 20,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h y se concentraron a presión reducida para dar el clorhidrato de

6-amino-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en bruto (84 mg, 99,9 %) en forma de un sólido de color blanco, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (12 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de 6-amino-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona (20 mg, 0,06 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (12 mg, 0,09 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11 mg, 0,06 mmol) en N,N-Dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por PR-HPLC (acetonitrilo al 5-30 %/HCl al 0,05 % en agua) para dar 1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (10 mg, 7,5 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se separó por SFC quiral (AD(250 mm x 30 mm, 10 um), NH_4OH al 0,1 % en EtOH, 50 %, 80 ml/min) y se purificó adicionalmente por RP-HPLC (acetonitrilo al 27-57 %/hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para dar:

1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,921 min) (3,1 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 5H), 6,21(s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 3,67 (t, *J* = 12,0 Hz, 4H), 3,35(s, 3H), 2,97 – 2,82 (m, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,660 min, m/z = 485,2 $[M + H]^+$.

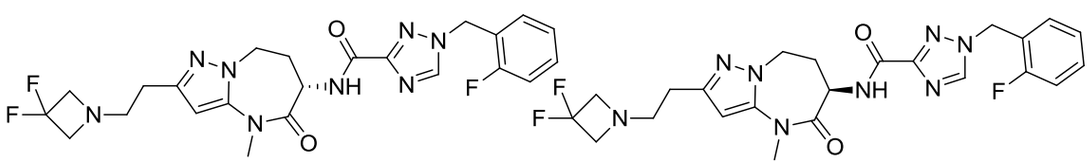
CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,66 min, IEN+ [M+H] encontrado = 485,2.

1-bencil-N-[(6R)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 6,833 min) (3,0 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 1H), 4,26 – 4,21 (m, 1H), 3,67 (t, *J* = 12,0 Hz, 4H), 3,35(s, 3H), 2,97 – 2,82 (m, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,30 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,660 min, m/z = 485,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,66 min, IEN+ [M+H] encontrado = 485,2.

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, Caudal: 2,8 ml/min, Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 773



1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7, 8- dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7, 8- dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Acoplamiento de amida preparado de una forma similar al **Método WX 205**. El material racémico se separó por SFC quiral para dar:

1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 4,665 min) (2,2 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 12,0 Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,97 – 2,82 (m, 3H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,670 min, m/z = 503,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,67 min, IEN+ [M+H] encontrado = 503,2.

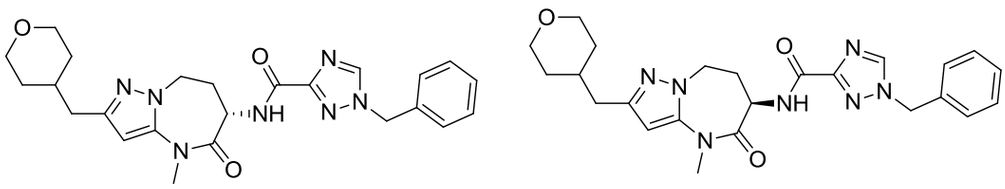
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6R)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 6,242 min) (3,0 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 12,0 Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,93 – 2,82 (m, 3H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 1H). T_R de CLEM = 0,675 min, m/z = 503,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,67 min, IEN+ [M+H] encontrado = 503,2.

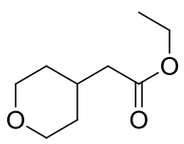
Condiciones de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantenido al 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 774

Método WX 210



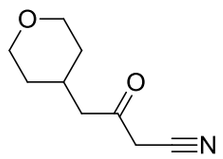
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Etapa 1: 2-tetrahidropiran-4-ilacetato de etilo

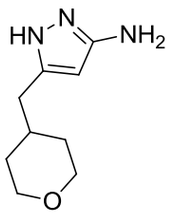
Una solución de ácido 2-tetrahidropiran-4-ilacético (5,0 g, 34,68 mmol) y carbonato de cesio (22,6 g, 69,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se le añadió yodoetano (10,8 g, 69,36 mmol) durante 10 min a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 15 ºC durante 60 h y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 2-tetrahidropiran-4-ilacetato

de etilo en bruto (5,8 g, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21 – 4,08 (m, 2H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 2H), 1,42 – 1,31 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H).



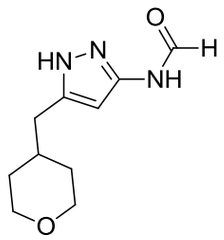
Etapa 2: 3-oxo-4-tetrahidropiran-4-il-butanonitrilo

A una solución de acetonitrilo (2 ml, 37,69 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió gota a gota n-butil·litio (2,5 M en Hexanos, 15,1 ml, 37,69 mmol) a -78 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 min y después se añadió gota a gota 2-tetrahidropiran-4-ilacetato de etilo (5,8 g, 33,68 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a 25 ºC durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 3-oxo-4-tetrahidropiran-4-il-butanonitrilo (4,4 g, 76 %) en forma de un aceite de color pardo, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



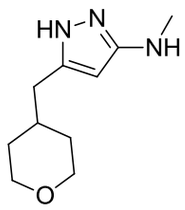
Etapa 3: 5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina

Una mezcla de 3-oxo-4-tetrahidropiran-4-il-butanonitrilo (4,4 g, 26,31 mmol) e hidrazina hidrato (30 ml) en propan-2-ol (30 ml) se calentó a 60 ºC durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 7 % en diclorometano) para dar 5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina (3,2 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 1,084 min; *m/z* = 182,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 minutos) tiempo de retención 1,084 min, IEN+ [M+H] encontrado = 182,2.



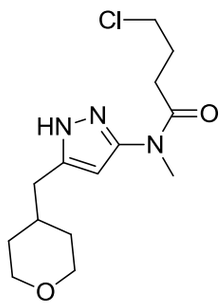
Etapa 4: N-[5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]formamida

Una mezcla de 5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina (3,2 g, 17,66 mmol) y ácido fórmico (30 ml) se calentó a 110 ºC durante 12 h y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para dar N-[5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]formamida (3,4 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 1,241 min; *m/z* = 210,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,241 min, ESI+ encontrado [M+H] = 210,2.



Etapa 5: N-metil-5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina

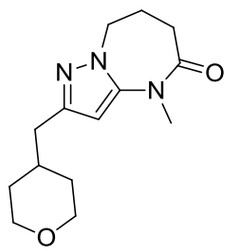
A una solución en agitación de N-[5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]formamida (3,4 g, 16,25 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió gota a gota borano (1 M en tetrahedron, 49,0 ml, 49,0 mmol) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h a 0 ºC y después se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min más a 15 ºC y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para obtener N-metil-5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina (1,9 g, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 1,316 min; *m/z* = 196,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3,0 min) tiempo de retención 1,316 min, ESI+ encontrado [M+H] = 196,2.



Etapa 6:

4-cloro-N-metil-N-[5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]butanamida

Una mezcla de cloruro de 4-clorobutanoílo (10 ml) y N-metil-5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-amina (1,5 g, 7,68 mmol) se calentó a 60 ºC durante 1 h y se inactivó mediante la lenta adición de metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 4-cloro-N-[5-(1-fluorociclopropil)-1H- pirazol-3-il]-N-metil-butanamida (1,72 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 0,633 min; *m/z* = 299,8 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,633 min, ESI+ encontrado [M+H] = 299,8.

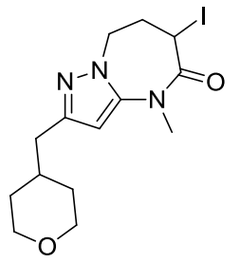


Etapa 7:

4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

Una mezcla de carbonato de cesio (3,7 g, 11,4 mmol) y 4-cloro-N-metil-N-[5-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]butanamida (1,72 g, 5,73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 ºC durante 15 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-5-ona (1,1 g, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa. T_R de CLEM = 0,583 min; *m/z* = 263,8 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 %

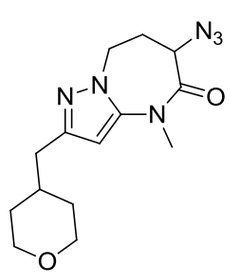
en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,583 min, ESI+ encontrado [M+H] = 263,8.



Etapa 8:

6-yodo-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

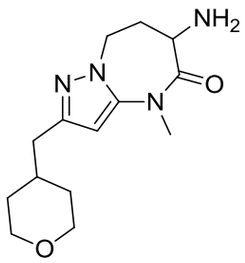
A una solución en agitación de 4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (200 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadieron lentamente *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-tetrametiletan-1,2-diamina (1,14 ml, 7,59 mmol) y yodotrimetilsilano (1,08 ml, 7,59 mmol) a -15 ºC con protección en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 1,5 h y después se añadió yodo (578 mg, 2,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más y después se inactivó mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso al 50 % (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar la 6-yodo-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona en bruto (150 mg, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. T_R de CLEM = 1,839 min, *m/z* = 390,0 $[M + H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 0 al 60 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 min) tiempo de retención 1,839 min, IEN+ [M+H] encontrado = 390,0.



Etapa 9:

6-azido-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona

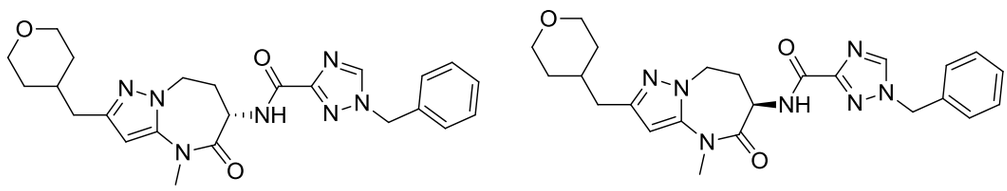
Una mezcla de 6-yodo-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (295 mg, 0,76 mmol) y azida sódica (120 mg, 1,85 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de hipoclorito sódico acuoso al 20 % (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar la 6-azido-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin -5- ona en bruto (230 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 10:

6-amino-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-5-ona

Una mezcla de 6-azido-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro -6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (230 mg, 0,76 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 10 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenó (0,10 MPa) a 20 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (metanol al 10 % en diclorometano, F_R = 0,4) para proporcionar 6-amino-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (140 mg, 66 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la siguiente etapa.



Etapa 11:

1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 1-bencil-N-[(6R)-4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (102 mg, 0,5 mmol), 6-amino-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-5-ona (140 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de *N*,*N*-dimetil-3(metiliminometilentilacetatemino)propan-1-amina (144 mg, 0,75 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (101 mg, 0,75 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo del 25 % al 50 %, ácido fórmico al 0,225 % en agua) para proporcionar 1-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (130 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. El material racémico se purificó adicionalmente por SFC quiral para dar:

1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 1, tiempo de retención 1,543 min) (19,7 mg, 15,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 2H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,62 (m, 2H), 1,35 – 1,31 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,754 min, *m/z* = 464,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,754 min, ESI+ encontrado [M+H] = 464,2.

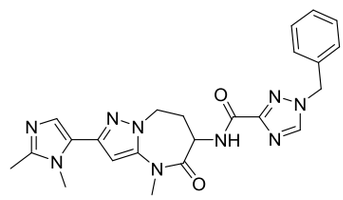
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Pico 2, tiempo de retención 1,875 min) (26,0 mg, 20,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 2H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 2H), 1,35 – 1,31 (m, 2H). T_R de CLEM = 0,752 min, *m/z* = 464,2 $[M + H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido trifluoroacético al 0,03 % durante 1,5 min) tiempo de retención 0,752 min, ESI+ encontrado [M+H] = 464,2.

Condición de SFC: Columna: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: mantenido al 5 % durante 0,2 min, después de 5 % a 40 % de B en 1,4 min y mantenido al 40 % durante 1,05 min, después 5 % de B durante 0,35 min. Caudal: 4 ml/min Temp. de la columna: 40 ºC.

Ejemplo 775

Método_Suzuki_2

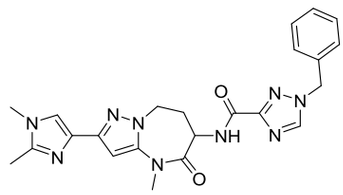


1-bencil-N-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

En un vial para microondas se cargaron 1-bencil-N-(2-bromo-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (66 mg, 0,15 mmol), acetato potásico (30 mg, 0,31 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (72 mg, 0,28 mmol) y **[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1:1)** (9,5 mg, 0,0129 mmol)

Los sólidos se disolvieron en acetonitrilo anhidro (2 ml) y el vial se cerró herméticamente y se irradió en un microondas a 140 ºC durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadieron 5-bromo-1,2-dimetil-imidazol (57 mg, 0,257 mmol) y más cantidad de **[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1:1)** (9,5 mg, 0,0129 mmol) y se diluyó con carbonato potásico 1 M (2 ml). El vial se cerró herméticamente y se irradió en un microondas a 110 ºC durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 1-bencil-N-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (8 mg, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color lanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 63,8, 0,6 Hz, 1H), 2,71 – 2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H). T_R de CL-EM = 2,76 min, m/z = 460,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,76 min, IEN+ [M+H] encontrado = 460,2.

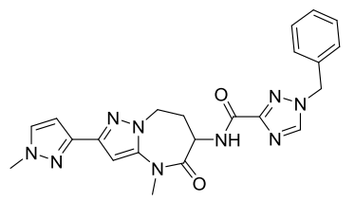
Ejemplo 776



1-bencil-N-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método_Suzuki_2 (7 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) ð 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,46 – 7,23 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,73 – 2,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H). T_R de CL-EM = 2,27 min, m/z = 460,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,72 min, IEN+ [M+H] encontrado = 460,2.

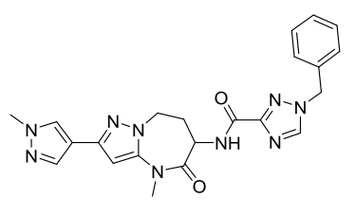
Ejemplo 777



1-bencil-N-(4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método_Suzuki_2. (9 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) ð 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,20 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 4H). T_R de CL-EM = 3,67 min, m/z = 446,2 $[M+H]^+$. CLEM (acetonitrilo del 2 al 98 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 3,67 min, IEN+ [M+H] encontrado = 446,2.

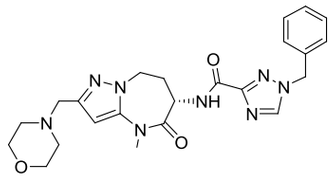
Ejemplo 778



1-bencil-N-(4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Método_Suzuki_1 (13 mg, 29 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,19 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,45 – 4,08 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (s, 4H), 2,44 – 2,24 (m, 1H). T_R de CL-EM = 3,63 min, m/z = 446,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 779

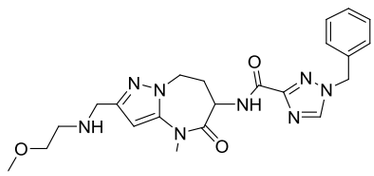


(S)-1-bencil-N-(4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a] [1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se purificó adicionalmente 1-bencil-N-(4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (**Ejemplo 443**) por SFC quiral (Chiralpak AD; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 30 % con Dióxido de Carbono), proporcionando (S)-1-bencil-N-(4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3] diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (13,4 mg, 28,4 %) en forma de un sólido de color blanco:

Datos analíticos para (S)-1-bencil-N-(4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: T_R de SFC (AD, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 0,838 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,48 – 3,21 (m, 5H), 2,59 (m, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 5H). T_R de CLEM = 2,55 min, *m/z* = 465,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,55 min, IEN+ [M+H] encontrado = 465,2.

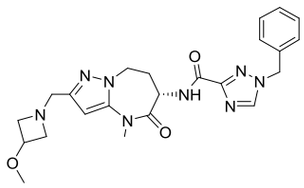
Ejemplo 780



1-bencil-N-(2-(((2-metoxietil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo [1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se preparó 1-bencil-N-(2-(((2-metoxietil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida a partir de 1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)- 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y 2-metoxietan-1-amina de acuerdo con el Método GZ7. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultarrrápida (gel de sílice, 0 % a 15 % DCM en MeOH) para proporcionar 1-bencil-N-(2-(((2-metoxietil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (49 mg, Rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color castaño: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). T_R de CL-EM = 2,62 min, m/z = 453,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,62 min, IEN+ [M+H] encontrado = 453,2.

Ejemplo 781



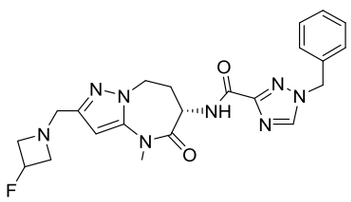
(S)-1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H- pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Se purificó adicionalmente 1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida por SFC quiral (Cellulose-1; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 25 % con Dióxido de Carbono), proporcionando (S)-1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-

metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (12,7 mg, 34,7 %) en forma de un sólido de color blanco:

Datos analíticos para (S)-1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: T_R de SFC (Cellulose-1, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 0,883 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: ^{1}H RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,94 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,32 (m, 4H), 3,18 (ds, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). T_R de CLEM = 2,62 min, *m/z* = 465,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,62 min, IEN+ [M+H] encontrado = 465,2

Ejemplo 782



(S)-1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se preparó a partir de 1-bencil-N-(2-formil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)- 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida se purificó adicionalmente por SFC quiral (Cellulose-1; 150 x 21,2 mm, 5 um; elución isocrática con metanol al 35 % con Dióxido de Carbono), proporcionando (S)-1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (16,6 mg, 32,8 %) en forma de un sólido de color blanco:

Datos analíticos para (S)-1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: T_R de SFC (Cellulose-1, elución isocrática con metanol al 25 % + hidróxido de amonio al 0,1 % con Dióxido de Carbono, método de 2,5 min): 0,879 min, 100 % de pureza, 100 % de ee: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26 – 5,01 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H),

4,14 (m, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 4H), 3,27 – 3,06 (m, 5H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H). T_R de CLEM = 2,59 min, *m/z* = 453,2 $(M+H)^+$. CLEM (acetonitrilo del 5 al 95 % en agua + ácido fórmico al 0,1 % durante 10 min) tiempo de retención 2,59 min, IEN+ [M+H] encontrado = 453,2.

Los **Ejemplos 783 – 793** son separaciones quirales de los ejemplos previos tal como se han proporcionado anteriormente.

Ejemplo 794: Ensayos de inhibición de RIP1 cinasa (ensayo bioquímico) Los compuestos de la presente invención se ensayaron respecto de su capacidad para inhibir la actividad de RIP1K tal como se describe a continuación.

Ensayo enzimático: Se controla la capacidad de la proteína cinasa que interactúa con receptor (RIPK1) para catalizar la hidrólisis de adenosina-5'-trifosfato (ATP) usando el ensayo Transcreener para ADP (adenosina-5'-difosfato) (BellBrooks Labs). Se incuba el dominio de RIP1 cinasa humana purificado (2-375) (50 nM) procedente de un sistema de expresión en células de insecto infectadas con baculovirus con los compuestos de ensayo durante 2 horas en tampón Hepes 50 mM (pH 7,5) que contiene $MgCl_2$ 30 mM, ditiotreitol 1 mM, ATP 50 uM, Brij-35 al 0,002 %, y dimetil sulfóxido (DMSO) al 0,5%. Las reacciones se inactivan mediante la adición de tampón de parada Bell Brooks B 1X (Hepes 20 mM (pH 7,5), ácido etilendiaminotetraacético 40 mM y Brij-35 al 0,02 %) que contiene además EDTA 12 mM y 55 µg/ml de anticuerpo ADP2 y ADP-trazador AlexaFluor® 633 4 nM. El trazador unido al anticuerpo se desplaza por el ADP generado durante la reacción de RIP1K, que ocasiona una reducción en la polarización de fluorescencia que se mide mediante excitación láser a 633 nm con un lector de microplacas FP M1000. La actividad fraccional se representó contra la concentración de artículo de ensayo. Usando el programa informático Genedata Screener (Genedata; Basilea, Suiza), se ajustaron los datos a la ecuación de Morrison de constante de inhibición aparente de unión estrecha (K_i^{ap}) [Williams, J.W. y Morrison, J. F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. *Methods Enzymol* **63**: 437-67). Se usó la siguiente ecuación para calcular la actividad fraccional y la K_i^{ap}:

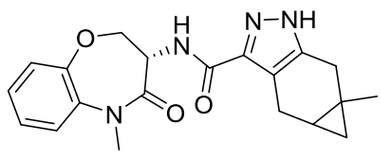
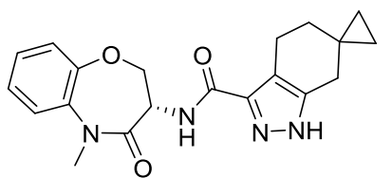
$$\text{Actividad fraccional} = \frac{V_i}{V_0} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_I + K_i^{ap}) - \sqrt{([E]_T + [I]_I + K_i^{ap}) - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

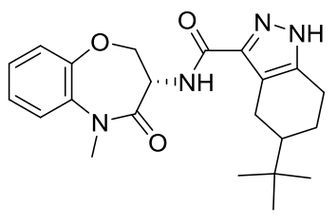
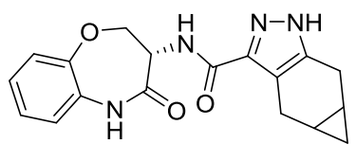
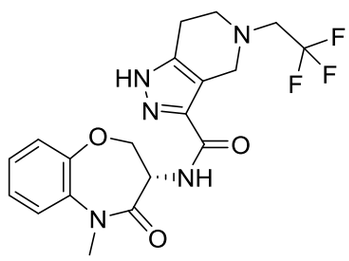
donde $[E]_T$ e $[I]_T$ son las concentraciones totales de enzima activa y artículo de ensayo, respectivamente.

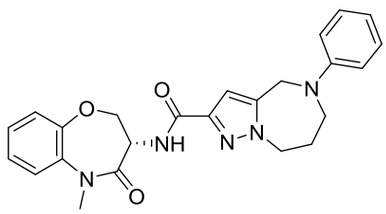
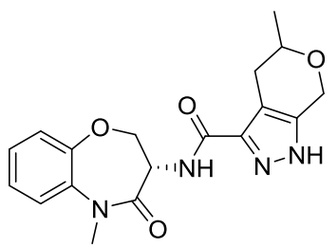
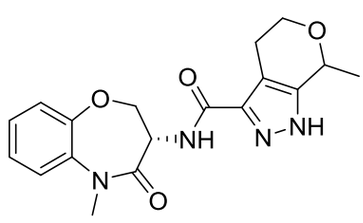
Los compuestos ejemplares de la presente invención se proporcionan en las siguientes tablas junto con su caracterización fisicoquímica y datos de actividad

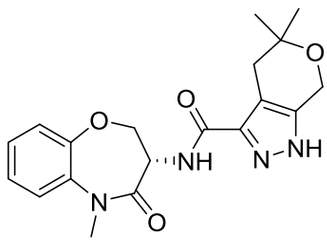
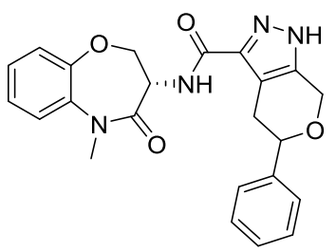
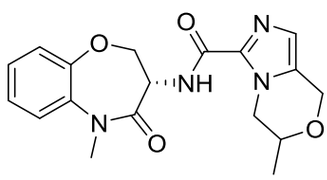
inhibidora de RIP1 cinasa *in vitro*. “Método” en la primera columna de cada tabla se refiere a los métodos sintéticos usados para preparar cada compuesto, tal como se muestra en los ejemplos anteriores. En determinados ejemplos, se proporcionan los tiempos de retención (min) en columna quiral para determinados estereoisómeros.

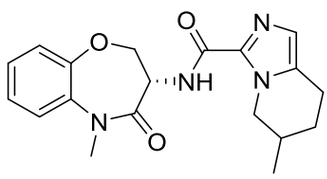
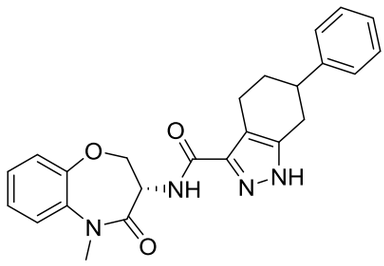
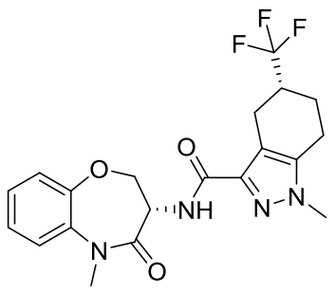
TABLA 1

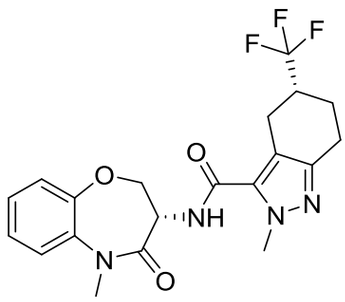
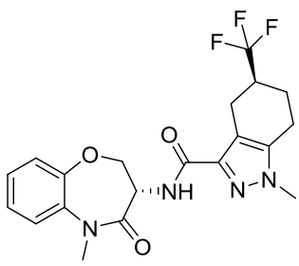
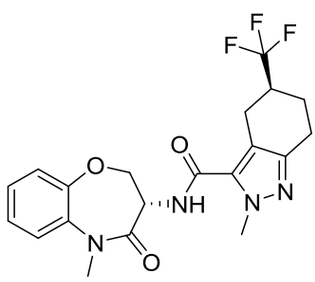
N.º de Ejemplo de Compuesto Método	**RIP1 Ki (μM)**	**Estructura y Nombre**	**RMN ^{1}H Data**	**EM (m/z)**
Ejemplo 1 Método A	4,7	 5a-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 7,96 – 7,87 (m, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,03 – 0,93 (m, 1H), 0,35 – 0,26 (m, 1H), 0,09 – 0,00 (m, 1H).	367,2
Ejemplo 2 Método A’	6,5	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',5',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,6'-indazol]-3'-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,56 – 4,32 (m, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 1,53 – 1,37 (m, 2H), 0,42 – 0,33 (m, 4H).	367,2

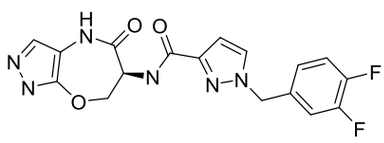
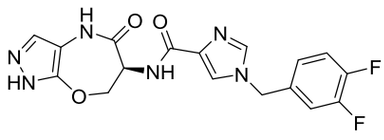
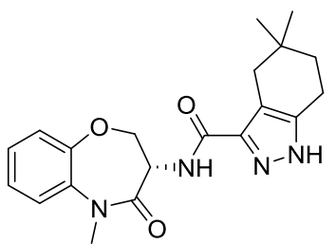
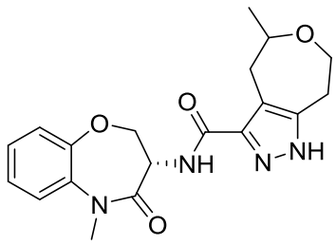
Ejemplo 3 Método B	0,0688	 5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 – 12,77 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,55 – 4,35 (m, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,37 – 1,17 (m, 2H), 0,89 (s, 9H).	397,2
Ejemplo 4 Método B’	5,5	 N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 4H), 4,87 – 4,66 (m, 1H), 4,55 – 4,32 (m, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 3,00 – 2,62 (m, 4H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,32 – 1,09 (m, 2H), 0,62 – 0,40 (m, 1H), -0,05 – -0,14 (m, 1H).	339,1
Ejemplo 5 Método C	1,5	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,03 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,58 – 4,47 (m, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,93 – 2,86 (m, 2H), 2,73 – 2,65 (m, 2H).	424,1

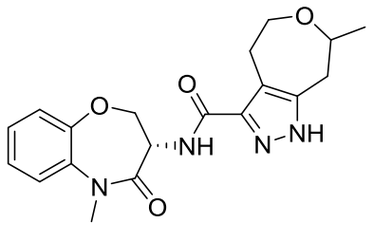
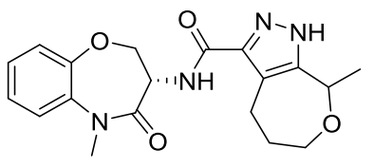
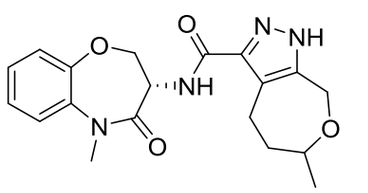
Ejemplo 6 Método D	0,375	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.4]diazepin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 3H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,83 - 4,64 (m, 3H), 4,54 - 4,40 (m, 3H), 4,37 - 4,34 (m, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,84 - 1,82 (m, 2H)	432,2
Ejemplo 7 Método E	3	 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 5,01 – 4,97 (m, 1H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,72 – 4,70 (m, 1H), 4,61 – 4,57 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,70 – 3,66 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,87 – 2,82 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)	357,0
Ejemplo 7 Método E	>10	 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-2,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 4,99 – 4,91 (m, 1H), 4,77 - 4,75 (m, 1H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 4,19 – 4,12 (m, 1H), 3,62 – 3,60 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,80 – 2,73 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)	357,0

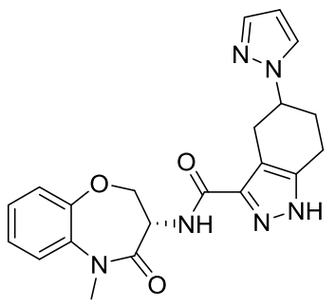
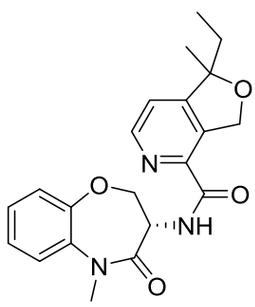
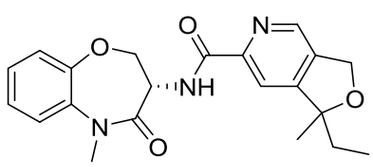
Ejemplo 8 Método F	0,469	 5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,7-dihidro-1H-pirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 5,01 – 4,97 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,39 – 4,36 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,25 (s, 6H)	371,0
Ejemplo 9 Método G	0,282	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,10 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,47 - 7,23 (m, 9H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 4,85 - 4,82 (m, 2H), 4,60 - 4,54 (m, 2H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05 - 3,01 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H)	419,2
Ejemplo 10 Método H	2,6	 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-6,8-dihidro-5H-imidazo[5,1-c][1.4]oxazin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,39 - 8,36 (m, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,78 - 4,73 (m, 2H), 4,60 - 4,56 (m, 2H), 4,52 - 4,39 (m, 1H), 3,84 - 3,83 (m, 1H), 3,65 - 3,62 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)	357,2

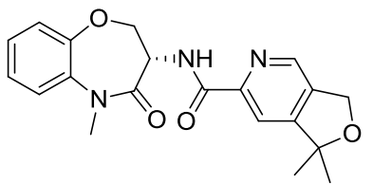
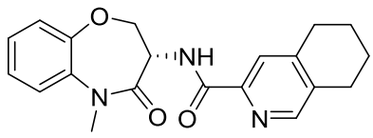
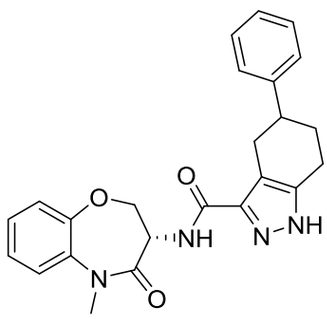
Ejemplo 11 Método I	0,329	 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,28 - 8,25 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,23 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,80 - 4,76 (m, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 2H), 4,42 - 4,40 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,86 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,53 - 2,51 (m, 1H), 1,83 - 1,80 (m, 1H), 1,38 - 1,32 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)	355,2
Ejemplo 12 Método J	>3,1	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6): *δ* 12,94 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 6H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 4,52 - 4,48 (m, 1H), 4,44 - 4,41 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,93 - 2,69 (m, 4H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 1,93 - 1,90 (m, 1H), 1,81 - 1,78 (m, 1H)	417,2
Ejemplo 14 Método K, Método L	0,167	 (R)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 4,97 – 4,94 (m, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 1H), 4,37- 4,31 (m, 1H), 3,77(s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,12 – 3,07 (m, 1H), 2,85 – 2,81 (m, 1H), 2,68 - 2,45 (m, 3H), 2,26 – 2,21 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 1H)	423,2

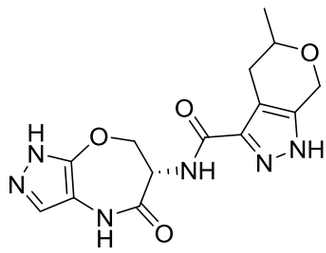
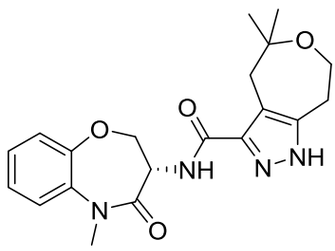
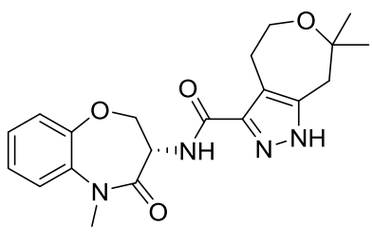
Ejemplo 14 Método K, Método L	>10	 (R)-2-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 3H), 5,03 – 4,97 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,43 – 4,37 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,87 - 2,30 (m, 4H), 2,26 – 2,22 (m, 1H), 1,77 -1,71(m,1H)	423,2
Ejemplo 15 Método K, Método M	0,0626	 (S)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 3H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,11 – 3,06 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,67 - 2,46 (m, 3H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H)	423,2
Ejemplo 15 Método K, Método M	8,8	 (S)-2-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,17(m, 3H), 4,98 - 4,94(m, 1H), 4,60 - 4,55(m, 1H), 4,44 - 4,37(m, 1H), 3,90(s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 2,83 – 2,60 (m, 4H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H)	423,2

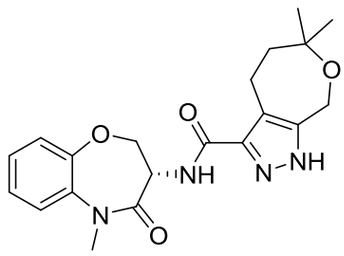
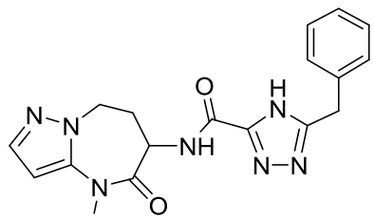
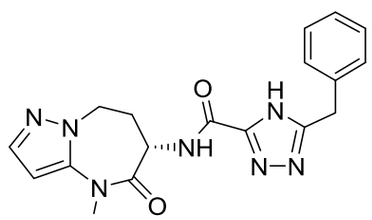
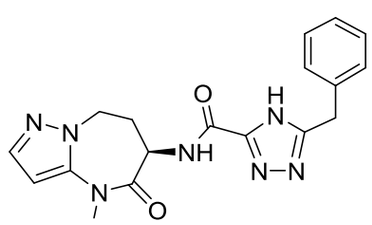
Ejemplo 16 Método N	>10	 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-5-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,89 - 4,85 (m, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 1H), 4,33 - 4,28 (m, 1H)	389,0
Ejemplo 17 Método O	>10	 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-5-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il]imidazole-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,82 - 4,50 (m, 1H), 4,51 - 4,48 (m, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H)	389,1
Ejemplo 18 Método P	0,0415	 5,5-dimetil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,4,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 4,82 – 4,77 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 0,88 (s, 6H)	369,0
Ejemplo 19 Método Q	3,3	 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pira	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (s, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 4,82 - 4,79 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,37 - 4,35 (m, 1H), 4,07 - 4,04 (m, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,87 - 2,80	371,0

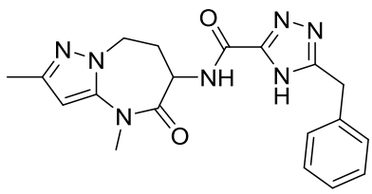
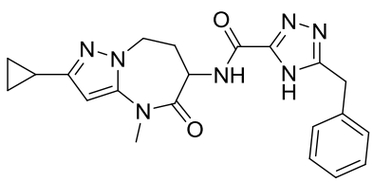
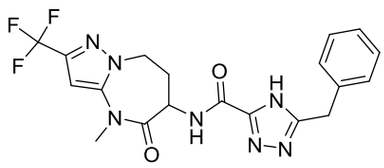
		zol-3-carboxamida	(m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).	
Ejemplo 19 Método Q	>10	 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,23 (m, 1H), 4,84 - 4,79 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,05 - 4,01 (m, 1H), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	371,0
Ejemplo 19 Método Q	>10	 8-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,09 - 4,07 (m, 1H), 3,73 - 3,70 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 - 3,17 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,62 - 1,59 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	371,0
Ejemplo 19 Método Q	8,2	 6-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pira	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 3H), 3,78 - 3,74 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,49 -	371,1

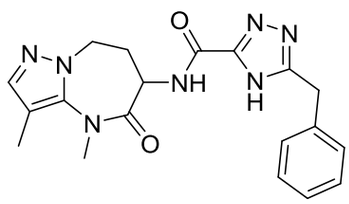
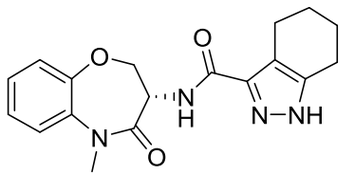
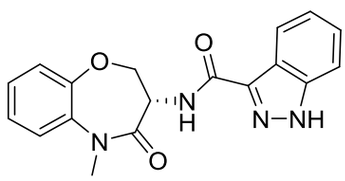
		zol-3-carboxamida	2,47 (m, 1H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).	
Ejemplo 20 Método R	0,745	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (s a, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 6,26 - 6,18 (m, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,62 - 4,46 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,98 - 2,65 (m, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 2H).	407,1
Ejemplo 21 MÉTODO S	5,9	 1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 5,33 - 5,28 (m, 2H), 5,02 - 4,97 (m, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,63 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	382,3
Ejemplo 21 Método S	0,349	 1-etil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,25 (m, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 4,41 (t, *J* = 9,6, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (t,	382,0

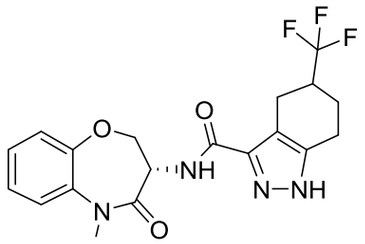
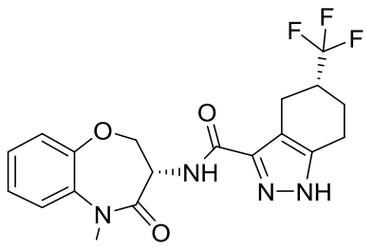
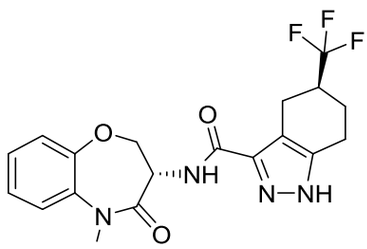
			J = 7,2, 3H).	
Ejemplo 22 Método T	0,898	 (S)-1,1-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,44 - 7,43 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,25 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,65 - 4,62 (m 1H), 4,43 - 3,98 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).	368,0
Ejemplo 23 Método U	2	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 5,02 - 4,97 (m, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,37 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,83 - 2,81 (m, 4H), 1,87 - 1,82 (m, 4H).	352,2
Ejemplo 24 Método V	0,0279	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ12,95 (s, 1H), 7,97 - 7,95 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 6H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m,1H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 2H).	417,3

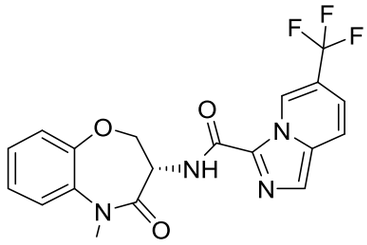
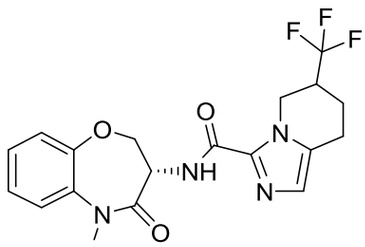
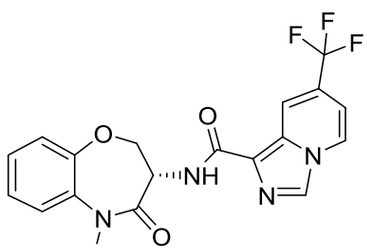
Ejemplo 25 Método W	>10	 5-metil-N-((S)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 1 H), 4,91 - 4,74 (m, 3 H), 4,58 - 4,54 (m, 1 H), 4,39 - 4,35 (m, 1 H), 3,75 - 3,71 (m, 1 H), 3,00 - 2,88 (m, 1 H), 2,55 - 2,51 (m, 1 H), 1,36 (d, *J* = 3,2 Hz, 3 H).	333,0
Ejemplo 26 Método X	1,5	 (S)-5,5-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,93 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,41 - 4,37 (m, 1H), 3,77 - 3,75 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,82 - 2,79 (m, 2H), 1,04 (s, 6H).	385,1
Ejemplo 26 Método X	>10	 (S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-oxepino[4,5-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 4,54 - 4,37 (m, 2H), 3,73 - 3,71 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,89 - 2,79 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).	385,1

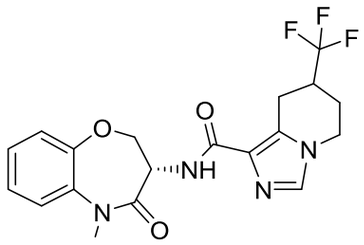
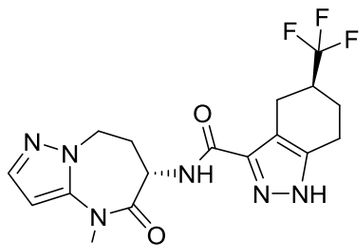
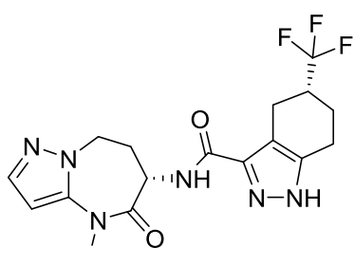
Ejemplo 26 Método X	9,6	 (S)-6,6-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,8-tetrahidro-1H-oxepino[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ12,93 (s a, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,16 (m, 3H), 4,83 - 4,81 (m, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,20 (s, 6H).	385,1
Ejemplo 27 Método Y	0,0841	 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,42 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,16 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,13 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,32 (m, 1H).	366,2
Ejemplo 27 Método Y	0,0454	 (S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,13 (m, 3H), 4,10 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 1H).	366,2
Ejemplo 27 Método Y	>10	 (R)-5-bencil-N-(4-metil-5-ox	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,13 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,13 (m, 3H), 4,10 (s,	366,2

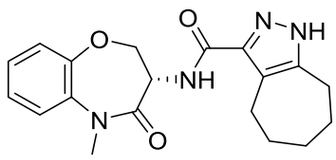
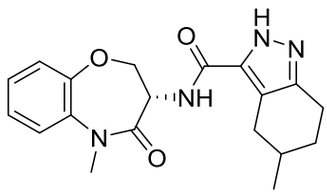
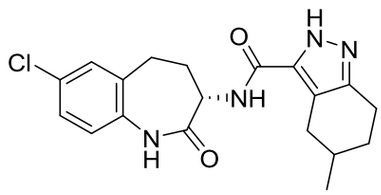
		o-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	2H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,46 – 2,29 (m, 1H).	
Ejemplo 28 Método Z	0,137	 5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,39 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,36 – 7,21 (m, 6H), 6,13 (s, 1H), 4,39 – 4,21 (m, 2H), 4,18 – 4,01 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,57 (ddd, J = 12,8, 8,0, 4,9 Hz, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).	380,2
Ejemplo 29 Método AA	0,117	 5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 2H), 4,16 – 4,02 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 0,92 – 0,81 (m, 2H), 0,73 – 0,60 (m, 2H).	406,2
Ejemplo 30 Método BB	0,208	 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,47 – 7,13 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,74 – 2,57 (m, 1H).	434,1

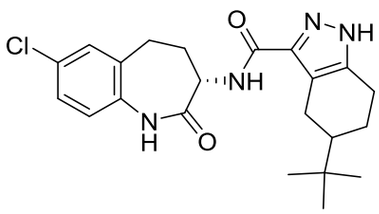
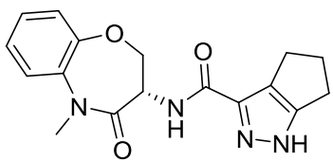
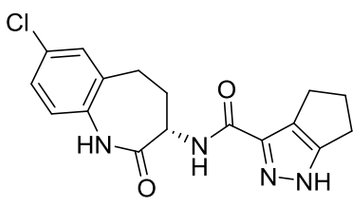
Ejemplo 31 Método CC	0,140	 5-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,41 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,12 (m, 6H), 4,40 – 3,99 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 2,01 (s, 3H).	380,2
Ejemplo 32 Método DD	3,4	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,82 (dt, J = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,62 – 2,53 (m, 4H), 1,75 – 1,57 (m, 4H).	341,2
Ejemplo 33 Método EE	3,5	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,71 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 4,95 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H).	337,1

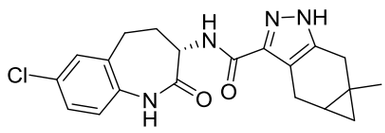
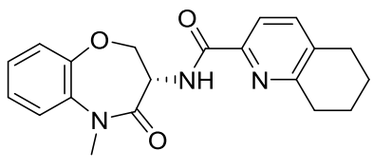
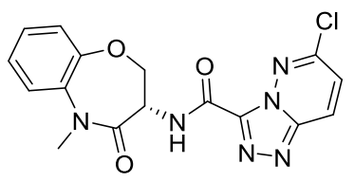
Ejemplo 34 Método FF	0,0152	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,01 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,1 Hz, 1H), 4,52 (ddd, J = 11,3, 10,7, 3,9 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 10,0, 7,7, 2,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 (dt, J = 16,0, 4,4 Hz, 1H), 2,85 – 2,54 (m, 3H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 1H).	409,1
Ejemplo 34 Método FF	0,00768	 (R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,00 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,39 (m, 1H), 7,43 – 7,11 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 1H).	409,1
Ejemplo 34 Método FF	0,0454	 (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-inda	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,06 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 16,0,	409,1

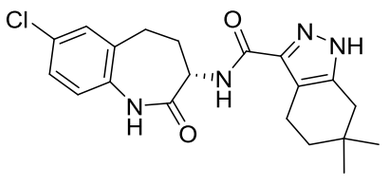
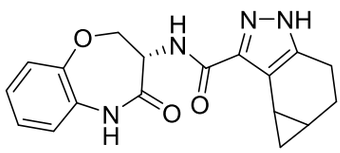
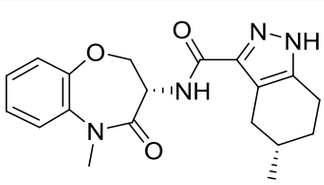
		zol-3-carboxamida	5,1 Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,72 – 1,51 (m, 1H).	
Ejemplo 35 Método GG	0,00874	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,66 (p, J = 1,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 1H), 7,41 – 7,19 (m, 4H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).	405,1
Ejemplo 36 Método HH	0,185	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 3H), 6,89 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,91 – 4,69 (m, 2H), 4,57 (ddd, J = 11,6, 9,8, 3,6 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 9,8, 7,6, 2,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 1H), 2,84 – 2,69 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 1H).	409,1
Ejemplo 37 Método II	0,00508	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxaz	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 – 8,66 (m, 2H), 8,36 – 8,25 (m, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, J	405,1

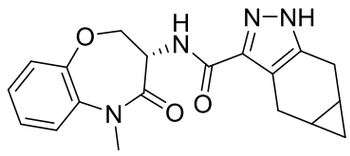
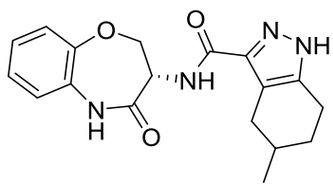
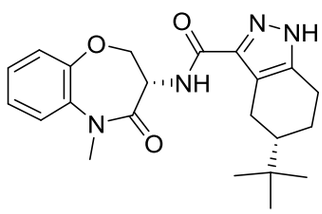
		epin-3-il)-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida	= 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).	
Ejemplo 38 Método JJ	0,0874	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 4,54 – 4,36 (m, 2H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 3,95 (tt, J = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,05 – 2,86 (m, 1H), 2,80 – 2,64 (m, 1H), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 1,95 – 1,78 (m, 1H).	409,1
Ejemplo 39 Método KK	3,9	 (S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,98 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,09 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 2,87 – 2,56 (m, 4H), 2,47 – 2,25 (m, 2H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,74 – 1,52 (m, 1H).	397,1
Ejemplo 39 Método KK	0,504	 (R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,24 (m, 2H), 4,23 – 4,12 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 – 2,93 (m, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,54 (m, 3H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,72	397,1

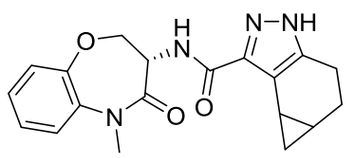
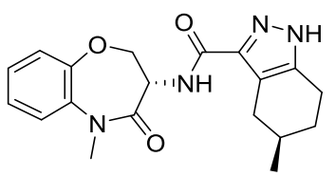
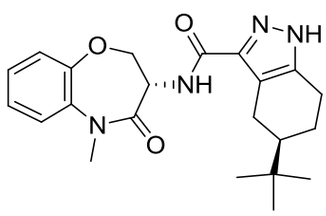
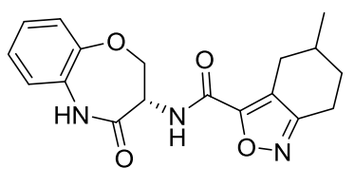
		-1H-indazol-3-carboxamida	– 1,55 (m, 1H)	
Ejemplo 44 Método B	3	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,88 – 4,73 (m, 1H), 4,52 – 4,33 (m, 2H), 2,87 – 2,78 (m, 2H), 2,72 – 2,64 (m, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,64 – 1,42 (m, 4H).	355,2
Ejemplo 45 Método B	0,0626	 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,55 – 4,34 (m, 2H), 2,82 – 2,61 (m, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,39 – 1,26 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).	355,2
Ejemplo 46 Método B	0,135	 N-((S)-7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,40 – 4,24 (m, 1H), 2,86 – 2,58 (m, 5H), 2,48 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 1,99 (m, 2H), 1,86 – 1,62 (m, 2H),	373,1

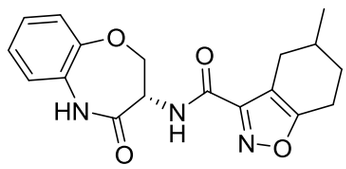
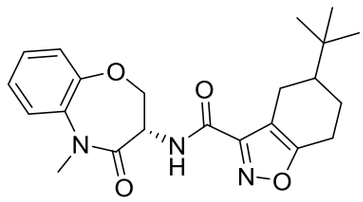
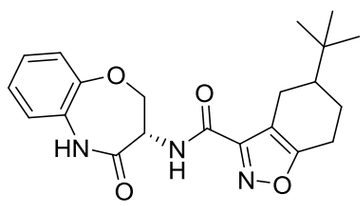
			1,42 – 1,25 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).	
Ejemplo 47 Método B	0,35	 5-(terc-butil)-N-((S)-7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,77 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 2,86 – 2,65 (m, 4H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,36 – 1,12 (m, 2H), 0,89 (s, 9H).	415,2
Ejemplo 48 Método B	8,6	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 4,89 – 4,75 (m, 1H), 4,56 – 4,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,69 – 2,54 (m, 4H), 2,46 – 2,41 (m, 2H).	327,1
Ejemplo 49 Método B	7,6	 (S)-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxa	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 10,06 – 10,01 (m, 1H), 7,85 – 7,72 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 1H), 4,43 – 4,20 (m, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 3H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,60 –	345,1

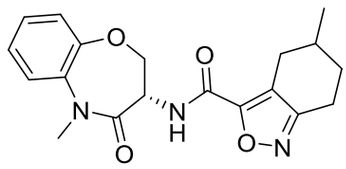
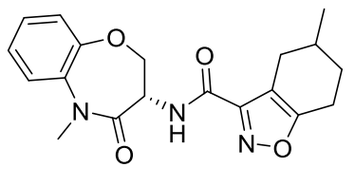
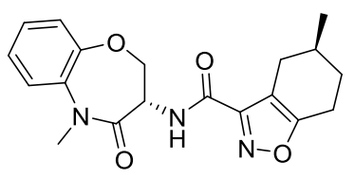
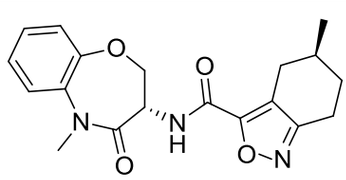
		mida	2,54 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 1H).	
Ejemplo 50 Método A	3,9	 N-((S)-7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5a-metil-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,84 – 7,69 (m, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 3H), 2,64 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,05 – 0,92 (m, 1H), 0,35 – 0,25 (m, 1H), 0,10 – 0,01 (m, 1H).	385,1
Ejemplo 51 Método B	8,9	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinoline-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,23 (m, 3H), 4,93 – 4,80 (m, 1H), 4,58 – 4,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,86 – 2,77 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,71 (m, 2H).	352,2
Ejemplo 52 Método B	1,2		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 – 9,21 (m, 1H), 8,61 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,56	373,1

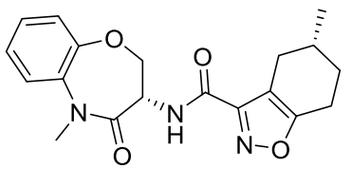
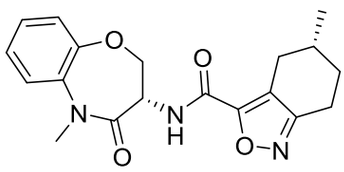
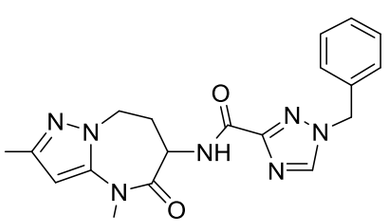
		(S)-6-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazine-3-carboxamida	– 7,49 (m, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 4,67 – 4,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).	
Ejemplo 53 Método A’	4,5	 (S)-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,75 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,41 – 4,25 (m, 1H), 2,80 – 2,69 (m, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).	387,1
Ejemplo 54 Método B’	7,7	 N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-3,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopropa[e]indazol-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 4H), 4,88 – 4,72 (m, 1H), 4,53 – 4,37 (m, 2H), 2,74 – 2,56 (m, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 2H), 2,16 – 1,99 (m, 1H), 1,77 – 1,53 (m, 1H), 1,38 (s, 1H), 0,98 – 0,74 (m, 1H), 0,41 (s, 1H)	339,1
Ejemplo 55 Método B’	0,103	 (S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,14 (m, 3H), 4,91 – 4,75 (m, 1H), 4,57 – 4,33 (m, 2H), 2,86 – 2,59 (m, 2H), 2,12 – 1,92 (m, 1H), 1,85 –	355,2

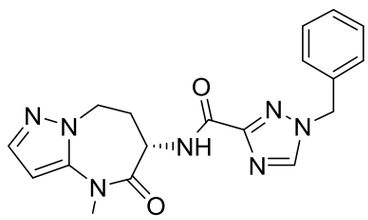
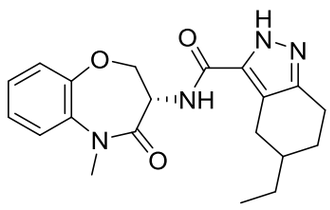
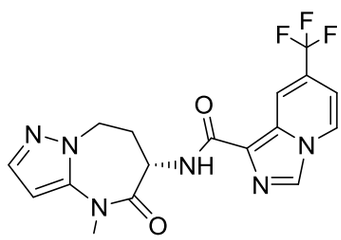
		tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	1,61 (m, 2H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	
Ejemplo 56 Método B’	0,922	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,4a,5,5a,6-hexahidrociclopropa[f]indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 7,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,44 (m, 1H), 7,40 – 7,05 (m, 3H), 4,97 – 4,72 (m, 1H), 4,60 – 4,25 (m, 2H), 3,21 – 2,63 (m, 4H), 1,35 – 1,00 (m, 2H), 0,59 – 0,40 (m, 1H), -0,01 – -0,18 (m, 1H).	353,2
Ejemplo 57 Método B’	0,276	 5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 – 6,97 (m, 4H), 4,95 – 4,62 (m, 1H), 4,54 – 4,32 (m, 2H), 2,94 – 2,57 (m, 2H), 2,07 (dd, J = 16,2, 9,6 Hz, 1H), 1,92 – 1,57 (m, 3H), 1,49 – 1,23 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H).	341,2
Ejemplo 58 Método B’	0,121	 (S)-5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 1H), 7,39 – 7,17 (m, 3H), 4,96 – 4,71 (m, 1H), 4,62 – 4,30 (m, 2H), 2,89 – 2,62 (m, 2H), 2,21 – 1,87 (m, 3H), 1,39 – 1,10 (m, 2H), 0,89 (s, 9H).	397,2

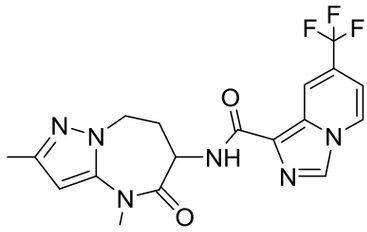
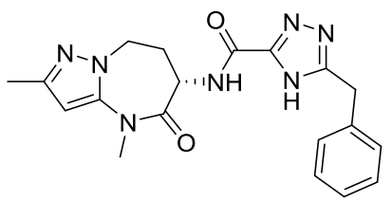
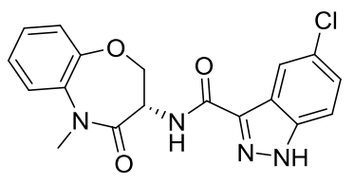
Ejemplo 59 Método B’	1,7	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-3,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopropa[e]indazol-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,14 (m, 3H), 5,00 – 4,73 (m, 1H), 4,60 – 4,26 (m, 2H), 2,77 – 2,59 (m, 1H), 2,31 – 1,99 (m, 3H), 1,66 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 1,37 (s, 1H), 0,91 – 0,71 (m, 1H), 0,40 (s, 1H).	353,1
Ejemplo 60 Método B’	0,0156	 (R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 3H), 4,94 – 4,67 (m, 1H), 4,58 – 4,30 (m, 2H), 2,84 – 2,58 (m, 3H), 2,15 – 1,94 (m, 1H), 1,89 – 1,57 (m, 2H), 1,44 – 1,22 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	355,2
Ejemplo 61 Método B’	0,048	 (R)-5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,13 (m, 4H), 4,82 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,60 – 4,27 (m, 2H), 2,75 (ddd, J = 28,3, 16,0, 4,4 Hz, 2H), 2,23 – 1,83 (m, 2H), 1,41 – 1,11 (m, 2H), 0,89 (s, 9H).	397,2
Ejemplo 62 Método B’	0,254		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,10 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 7,9, 2,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,03 (m, 4H), 4,95 – 4,71 (m,	342,1

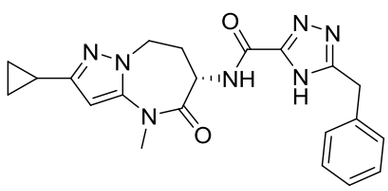
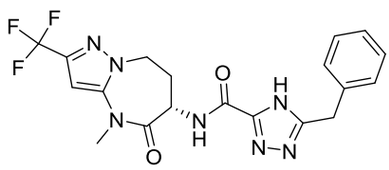
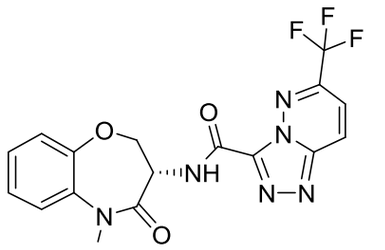
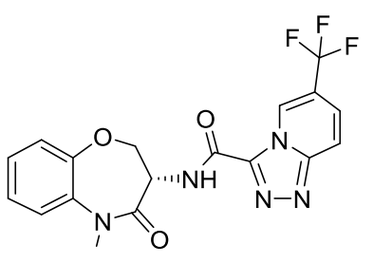
		5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida	1H), 4,58 – 4,28 (m, 2H), 2,93 – 2,60 (m, 3H), 2,17 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,66 (m, 2H), 1,53 – 1,32 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	
Ejemplo 63 Método B’	0,74	 5-metil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 8,1, 3,1 Hz, 1H), 7,20 – 6,97 (m, 4H), 4,87 – 4,70 (m, 1H), 4,66 – 4,47 (m, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,74 – 2,56 (m, 1H), 2,27 – 2,01 (m, 1H), 1,93 – 1,67 (m, 2H), 1,43 – 1,26 (m, 1H), 1,07 – 0,93 (m, 3H).	342,1
Ejemplo 64 Método B’	0,0735	 5-(terc-butil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,94 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,16 (m, 3H), 4,92 – 4,72 (m, 1H), 4,72 – 4,52 (m, 1H), 4,48 – 4,27 (m, 1H), 3,10 – 2,78 (m, 2H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 2,09 – 1,92 (m, 1H), 1,41 – 1,11 (m, 2H), 0,89 (s, 9H)	398,2
Ejemplo 65 Método B’	0,404	 5-(terc-butil)-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,96 – 8,80 (m, 1H), 7,20 – 7,01 (m, 4H), 4,89 – 4,71 (m, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 0H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 2,13 – 1,94 (m, 1H), 1,45 – 1,13 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).	384,2

Ejemplo 66 Método B’	0,0374	 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 – 8,67 (m, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 1H), 7,39 – 7,09 (m, 3H), 4,93 – 4,73 (m, 1H), 4,65 – 4,53 (m, 1H), 4,47 – 4,28 (m, 1H), 2,89 – 2,56 (m, 3H), 2,12 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,70 (m, 2H), 1,50 – 1,34 (m, 1H), 1,09 – 0,92 (m, 3H).	356,2
Ejemplo 67 Método B’	0,107	 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,99 – 8,77 (m, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 1H), 7,38 – 7,10 (m, 3H), 4,90 – 4,73 (m, 1H), 4,71 – 4,55 (m, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 1H), 2,94 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,21 – 2,03 (m, 1H), 1,91 – 1,64 (m, 2H), 1,46 – 1,23 (m, 1H), 1,00 (dd, J = 6,7, 1,1 Hz, 3H).	356,2
Ejemplo 68 Método B’	0,0538	 (S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,91 (s, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 7,39 – 7,10 (m, 2H), 4,96 – 4,72 (m, 1H), 4,72 – 4,53 (m, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 1H), 2,96 – 2,75 (m, 2H), 2,75 – 2,58 (m, 1H), 2,23 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,66 (m, 2H), 1,45 – 1,16 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	356,2
Ejemplo 69 Método B’	0,0845		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,41 – 7,11 (m, 3H), 4,96 – 4,74 (m,	356,1

		(S)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida	1H), 4,67 – 4,51 (m, 1H), 4,49 – 4,29 (m, 1H), 2,93 – 2,57 (m, 3H), 2,18 – 1,95 (m, 1H), 1,97 – 1,66 (m, 2H), 1,53 – 1,31 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	
Ejemplo 70 Método B’	0,219	 (R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 1H), 7,41 – 7,12 (m, 3H), 4,82 (q, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,53 (m, 1H), 4,48 – 4,25 (m, 1H), 2,95 – 2,81 (m, 2H), 2,77 – 2,56 (m, 1H), 2,20 – 2,01 (m, 1H), 1,92 – 1,65 (m, 2H), 1,50 – 1,13 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	356,2
Ejemplo 71 Método B’	0,0192	 (R)-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,10 (m, 3H), 4,91 – 4,74 (m, 1H), 4,68 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,31 (m, 1H), 2,86 – 2,58 (m, 3H), 2,13 – 1,94 (m, 1H), 1,92 – 1,69 (m, 2H), 1,52 – 1,33 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	356,2
Ejemplo 72 Método B **o** Método G1	0,068	 1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pira	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,24 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,19 (m, 2H), 4,10 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H),	380,2 3,69 min

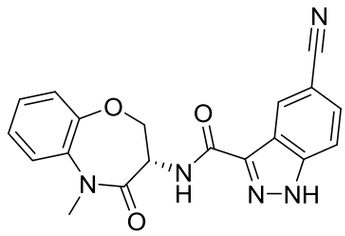
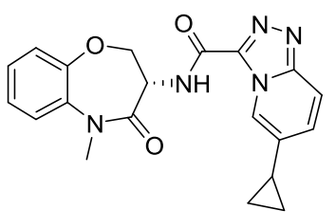
		zolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,16 (d, J = 0,5 Hz, 3H).	
Ejemplo 73 Método B o Método G1	0,027	 (S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,42 – 4,11 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,68 – 2,52 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H).	366,1 3,47 min
Ejemplo 74 Método B	0,013	 5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,53 – 1,42 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 3H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	369,2 5,17 min
Ejemplo 75 Esquema 33 & Método B o Método G4	0,231	 (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 – 8,63 (m, 2H), 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,37 – 8,29 (m, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 2H), 4,22 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H),	393,1 4,03 min

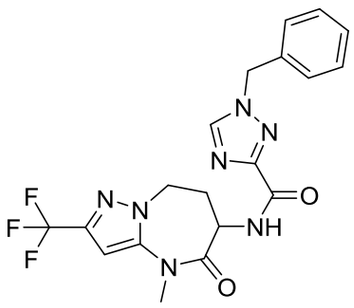
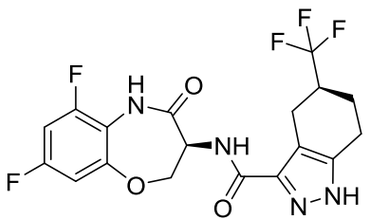
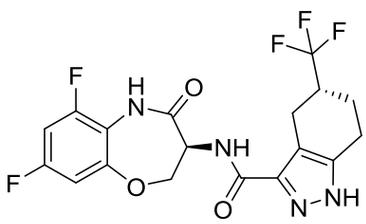
		-1-carboxamida	2,71 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H).	
Ejemplo 76 Esquema 33 & Método B o Método G4	0,536	 N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 – 8,63 (m, 2H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,35 – 8,30 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,41 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,4, 8,1 Hz, 1H), 4,13 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 2,18 (s, 3H)	407,1 4,25 min
Ejemplo 77 purificación de SFC del Ej. 28	0,058	 (S)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,30 (s, 2H), 8,44 – 8,37 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 12H), 6,12 (s, 2H), 4,38 – 4,21 (m, 5H), 4,16 – 4,00 (m, 7H), 3,71 (s, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,63 – 2,51 (m, 2H), 2,50 – 2,25 (m, 2H), 1,84 (s, 1H).	380,2 3,60 min
Ejemplo 78 Método B	0,021	 (S)-5-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,92 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,22 (m, 3H), 4,94 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).	371,1 5,12 min

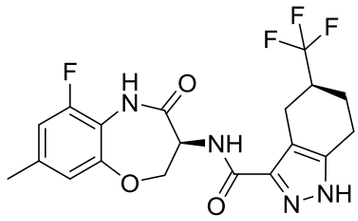
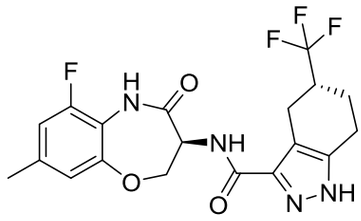
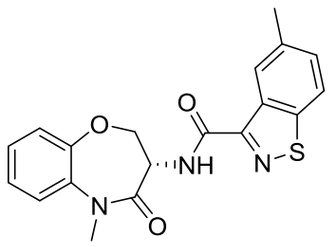
Ejemplo 79 purificación de SFC del Ej. 29	0,034	 (S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,40 – 7,21 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 4,17 (d, J = 48,9 Hz, 3H), 3,20 (s, 4H), 1,96 – 1,66 (m, 1H), 0,95 – 0,48 (m, 4H).	406,2 3,99 min
Ejemplo 80 purificación de SFC del Ej. 30	0,064	 (S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 – 7,16 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 4,56 – 4,25 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 2,74 – 2,56 (m, 1H).	434,1 4,38 min
Ejemplo 81 Esquema 34 & Método B o Método G4	0,567	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazine-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,84 (dt, J = 9,8, 0,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,22 (m, 3H), 4,96 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 2H), 3,35 (s, 3H)	407,1 4,25 min
Ejemplo 82 Esquema 35, Método B and Método G4	0,393	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 – 9,40 (m, 2H), 8,25 – 8,14 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 3H), 4,95 (dt, J = 11,6,	406,1 4,90 min

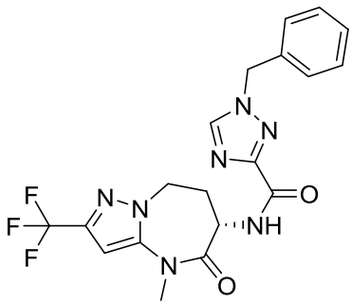
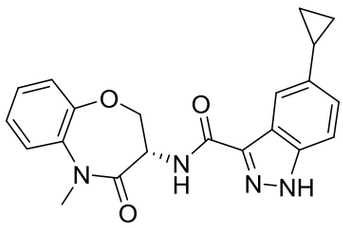
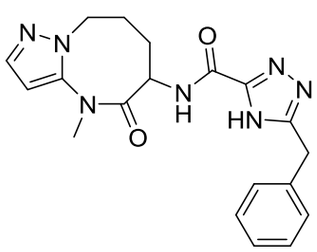
		-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida	7,8 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,7, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H).	

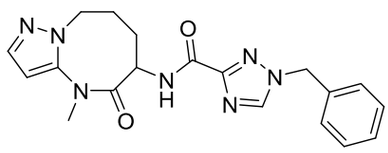
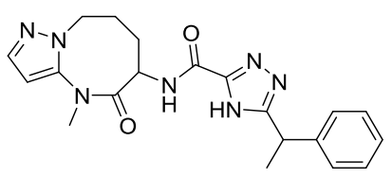
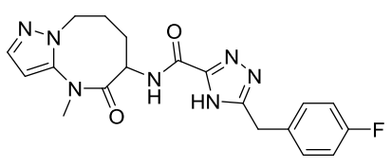
TABLA 2

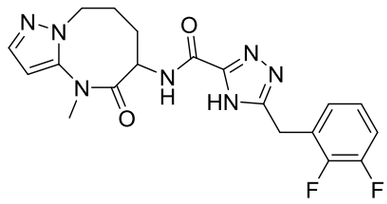
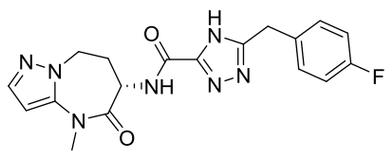
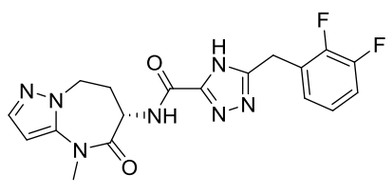
N.º de Ejemplo de Compuesto Método	**RIP1 Ki (μM)**	**Estructura y Nombre**	**Datos de RMN ^{1}H**	**EM (m/z)**
Ejemplo 83 Método B	0,167	 (S)-5-ciano-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,23 (s, 1H), 8,68 – 8,59 (m, 1H), 8,52 – 8,43 (m, 1H), 7,87 – 7,74 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 3H), 5,00 – 4,88 (m, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).	362,1 4,57 min
Ejemplo 84 Similar al Método A	1,4	 (S)-6-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,25 – 9,20 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 9,7, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,7, 1,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,22 (m, 3H), 5,02 – 4,87 (m, 1H), 4,81 – 4,67 (m, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,03 – 0,93 (m, 2H), 0,80 – 0,69 (m, 2H)	378,1 4,66 min

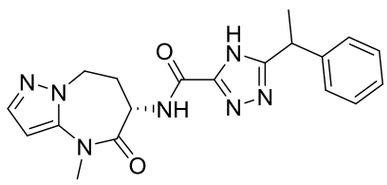
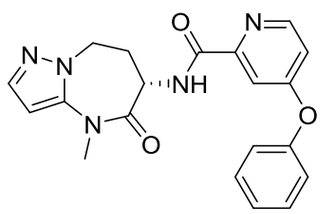
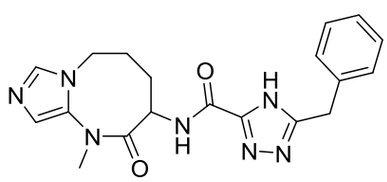
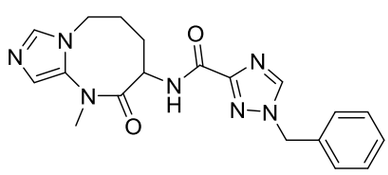
Ejemplo 85 Método B	0,0768	 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,19 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H).	434,1 4,60 min
Ejemplo 86 Quiralidad CF3 asignada arbitrariamente Método B	0,0208	 (S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 1H), 7,12 – 6,96 (m, 1H), 4,95 – 4,81 (m, 1H), 4,69 – 4,56 (m, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,87 – 2,58 (m, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H).	431,1 5,03 min
Ejemplo 87 Quiralidad CF3 asignada arbitrariamente Método B	0,104	 (R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,12 (m, 1H), 7,12 – 6,87 (m, 1H), 5,06 – 4,81 (m, 1H), 4,67 – 4,55 (m, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,87 – 2,59 (m, 3H), 2,20 – 2,02 (m, 1H), 1,76 – 1,56 (m, 1H).	431,1 5,01 min

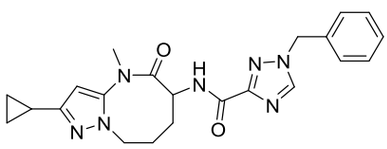
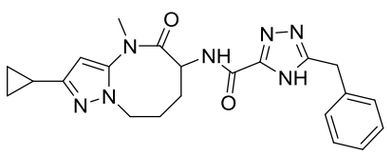
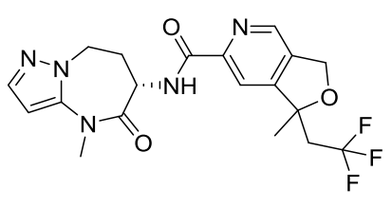
Ejemplo 88 Método B	0,0167	 (S)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 4,90 – 4,77 (m, 1H), 4,60 – 4,51 (m, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14 – 2,09 (m, 1H), 1,70 – 1,56 (m, 1H).	427,1 5,20 min
Ejemplo 89 Método B	0,0554	 (R)-N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 – 6,92 (m, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 4,97 – 4,74 (m, 1H), 4,63 – 4,49 (m, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H).	427,1 5,19 min
Ejemplo 90 Método B	0,0186	 (S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)benzo[d]isoti	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,48 – 8,40 (m, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 2H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 4,99 – 4,86 (m, 1H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 4,54 – 4,42 (m, 1H), 3,34 (s, 3H),	368,1 5,97 min

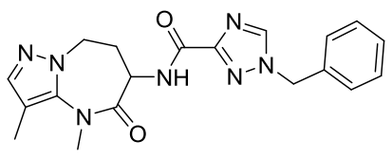
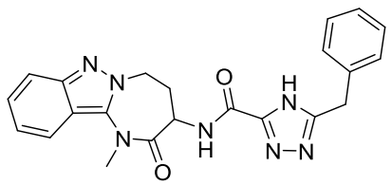
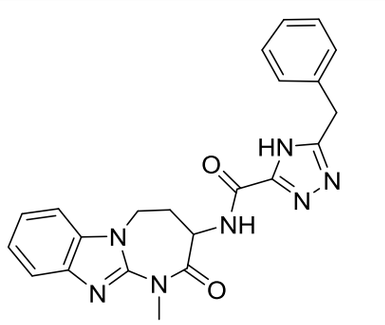
		azol-3-carboxamida	2,46 (s, 3H).	
Ejemplo 91 Método B	0,0271	 (S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,17 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H).	434,1 4,63 min
Ejemplo 92 Método B	0,0129	 (S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,58 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,39 – 7,22 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,03 – 4,83 (m, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,68 – 0,59 (m, 2H).	377,1 5,36 min
Ejemplo 93 Método B	0,381	 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4H-	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 3H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,29 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,97 – 3,80 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,93 – 1,77 (m, 2H), 1,66	380,2 3,61 min

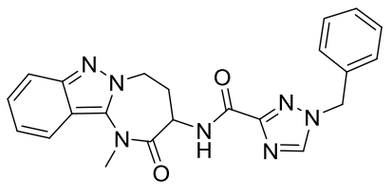
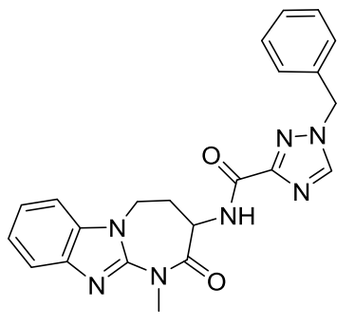
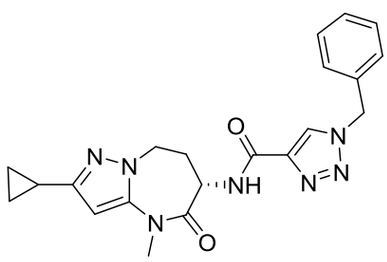
		1,2,4-triazol-3-carboxamida	– 1,53 (m, 1H).	
Ejemplo 94 Método B	0,0925	 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 5H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,67 – 1,54 (m, 1H).	380,2 3,72 min
Ejemplo 95 Método B	4,3	 N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 – 8,20 (m, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 6H), 6,41 – 6,32 (m, 1H), 4,47 – 4,24 (m, 2H), 4,02 – 3,76 (m, 2H), 3,22 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,64 – 1,58 (m, 4H).	394,2 3,85 min
Ejemplo 96 Método B	0,801	 5-(4-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 – 8,22 (m, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,41 – 6,31 (m, 1H), 4,41 – 4,28 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,98 – 3,79 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 1H).	398,1 3,72 min

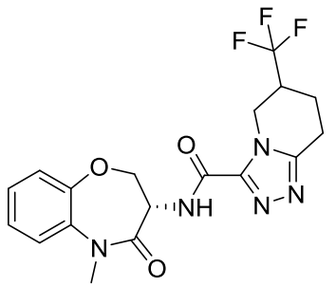
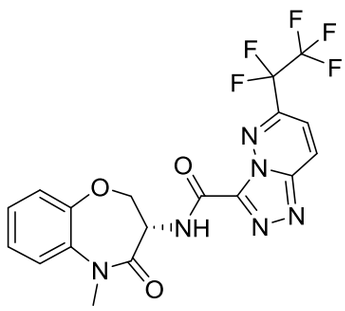
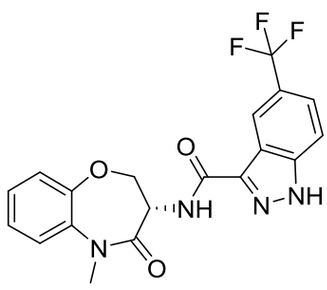
Ejemplo 97 Método B	0,215	 5-(2,3-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 – 8,25 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 1H), 7,23 – 7,10 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,97 – 3,78 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,67 – 1,53 (m, 1H).	416,2 3,81 min
Ejemplo 98 Método B	0,0704	 (S)-5-(4-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 – 8,50 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 2H), 4,24 – 4,13 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H).	384,1 3,63
Ejemplo 99 Método B	0,0346	 (S)-5-(2,3-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 – 8,51 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,44 – 2,33 (m, 1H).	402,1 3,71 min

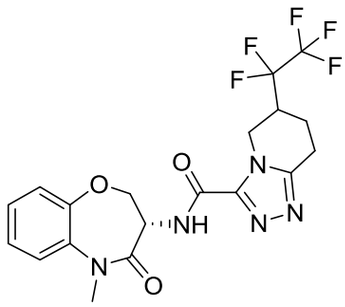
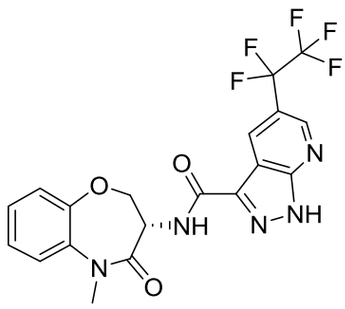
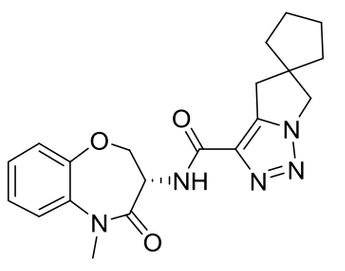
Ejemplo 100 Método B	0,189	 N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 6H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 4H), 4,24 – 4,13 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,3 Hz, 3H).	380,2 3,75 min
Ejemplo 101 Método B	0,189	 (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4-fenoxipicolinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,62 – 8,54 (m, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 3H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,14 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,74 – 2,61 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H).	378,2 4,59 min
Ejemplo 102 Método B	0,335	 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 – 8,21 (m, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,18 (m, 5H), 6,59 (s, 0H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,98 – 3,76 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 1H).	380,2 3,46 min
Ejemplo 103 Método B	0,124		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 –	380,2 3,55 min

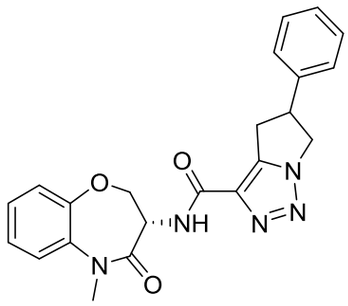
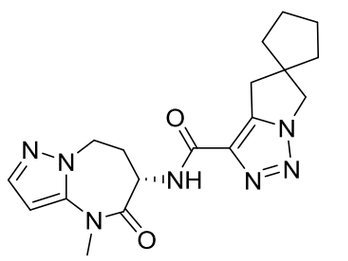
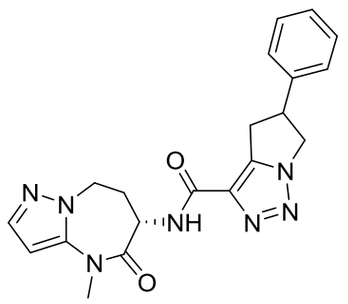
		1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	7,26 (m, 6H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,42 – 4,29 (m, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,68 – 1,53 (m, 1H).	
Ejemplo 104 Método B	0,149	 1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,32 – 4,15 (m, 1H), 3,98 – 3,67 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,03 – 1,72 (m, 4H), 1,67 – 1,50 (m, 1H), 0,93 – 0,79 (m, 2H), 0,77 – 0,53 (m, 2H).	420,2 4,11 min
Ejemplo 105 Método B	0,262	 5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 0H), 8,28 – 8,17 (m, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,93 – 3,72 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,03 – 1,74 (m, 4H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 0,91 – 0,81 (m, 2H), 0,71 – 0,56 (m, 2H).	420,2 3,97 min
Ejemplo 106 Método B	0,834		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 – 8,88 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H),	424,1 4,22 min

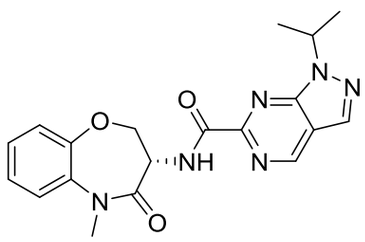
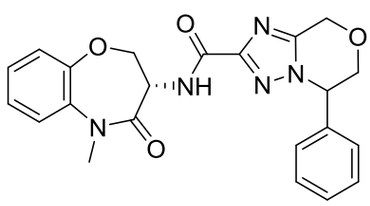
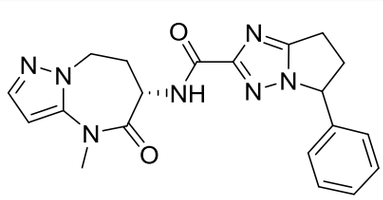
		1-metil-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,19 – 5,11 (m, 2H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,50 (s, 3H).	
Ejemplo 107 Método B	0,0697	 1-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 6H), 5,48 (s, 2H), 4,34 – 4,12 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,01 (s, 3H).	380,2 3,71 min
Ejemplo 108 Métodos Z y G1	0,133	 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (dt, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,18 (m, 6H), 7,12 (ddd, J = 8,5, 6,6, 0,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 10,7, 4,1 Hz, 2H), 4,22 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	416,2 4,08 min
Ejemplo 109 Método G2	0,124	 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,32 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,36 –7,19 (m, 7H), 4,72 – 4,61 (m, 1H), 4,49 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,19 – 3,98 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,76 –	416,2 3,97 min

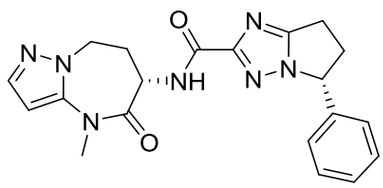
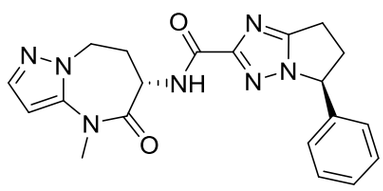
		3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[4.5]imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	2,60 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H).	
Ejemplo 110 Métodos Z y G1	0,0652	 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 6H), 7,12 (ddd, J = 8,5, 6,6, 0,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,65 – 4,56 (m, 2H), 4,22 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H).	416,2 4,26 min
Ejemplo 111 Método G1	0,126	 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[4.5]imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,43 – 7,17 (m, 8H), 5,49 (s, 2H), 4,71 – 4,60 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 14,6, 12,8, 6,5 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H).	416,2 4,08 min
Ejemplo 112 Método G3	0,139	 (S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahi	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,18 (m, 5H), 6,05 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,46 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 3,97 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 1H),	406,2 4,46 min

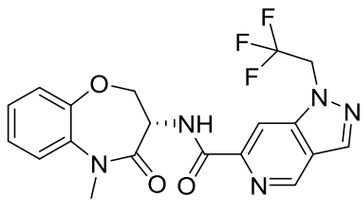
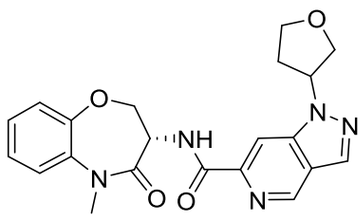
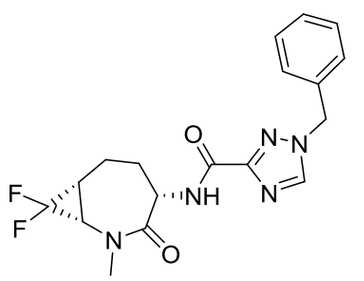
		dro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	2,42 – 2,28 (m, 1H), 1,85 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 0,91 – 0,80 (m, 2H), 0,73 – 0,59 (m, 2H).	
Ejemplo 113 Métodos G4 & G5	1,7	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,89 – 4,79 (m, 1H), 4,72 – 4,54 (m, 2H), 4,41 (ddd, *J* = 9,8, 7,6, 3,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 13,3, 10,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23 – 3,05 (m, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H).	410,1 4,56 min
Ejemplo 114 Método G6	0,0683	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(perfluoroetil)-[1.2.4]triazolo[4,3-b]piridazine-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,90 – 8,79 (m, 1H), 7,93 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 4,97 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H).	457,1 4,81 min
Ejemplo 115 Método G7	0,0049	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,15 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 – 8,28 (m, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 3H), 4,96 (dt, J =	405,1 5,43 min

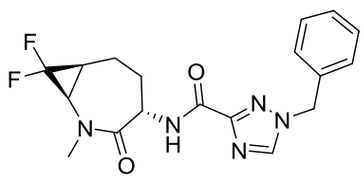
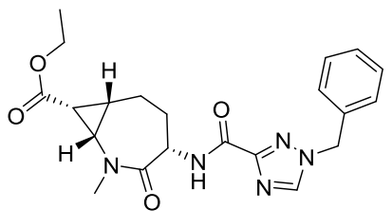
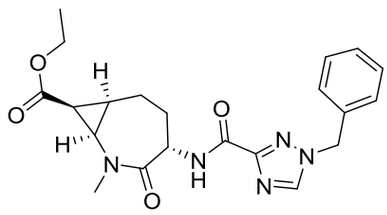
		-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida	11,6, 7,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H).	
Ejemplo 116 Método G13	0,371	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(perfluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 7,3, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 4,89 – 4,78 (m, 1H), 4,72 – 4,59 (m, 2H), 4,40 (ddd, J = 9,8, 7,6, 3,3 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 3,00 – 2,88 (m, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 1H).	460,15,00 min
Ejemplo 117 Método G8	0,0056	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,87 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 3H), 4,95 (dt, *J* = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).	456,15,43 min
Ejemplo 118 Método G9	0,0504	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 3H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz,	382,24,82 min

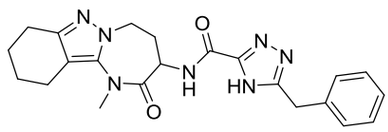
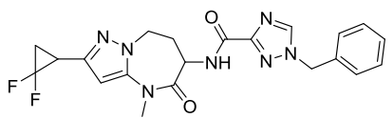
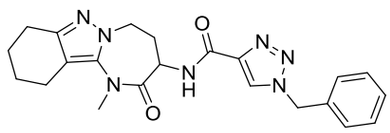
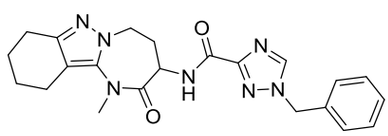
		-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4'H,6'H-espiro[ciclopentane-1,5'-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazole]-3'-carboxamida	1H), 4,25 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 1,80 – 1,62 (m, 8H).	
Ejemplo 119 Método G9	0,201	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,42 – 7,20 (m, 8H), 4,91 – 4,81 (m, 2H), 4,63 (ddd, J = 11,6, 9,9, 1,5 Hz, 1H), 4,49 – 4,31 (m, 3H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,00 (dd, J = 16,3, 8,4 Hz, 1H).	404,1 4,93 min
Ejemplo 120 Método G9	2,1	 (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4'H,6'H-espiro[ciclopentane-1,5'-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazole]-3'-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,27 (m, 2H), 4,25 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,19 (ddd, J = 14,6, 12,7, 6,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,58 (ddd, J = 12,9, 8,0, 5,0 Hz, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 1,81 – 1,59 (m, 8H).	370,2 3,80 min
Ejemplo 121 Método G9	8,7		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,85 (ddd,	392,2 3,97 min

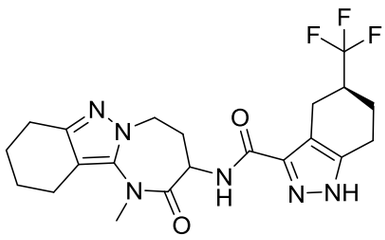
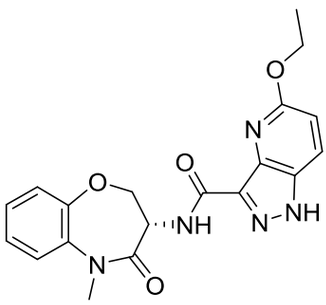
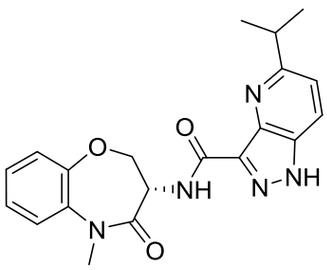
		N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1.2.3]triazol-3-carboxamida	J = 11,3, 8,1, 3,6 Hz, 1H), 4,50 – 4,27 (m, 3H), 4,20 (ddd, J = 14,6, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,25 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,01 (dd, J = 16,4, 8,3 Hz, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H).	
Ejemplo 122 Método G10	0,0195	 (S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (s, 1H), 9,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 5,27 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 11,1, 7,9 Hz, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,53 (dd, J = 6,7, 0,8 Hz, 6H).	381,1 4,44 min
Ejemplo 123 Método G11	0,268	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-5,6-dihidro-8H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,43 – 7,16 (m, 8H), 5,65 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 3,30 (s, 3H).	420,1 4,57 min
Ejemplo 124 Método G11	0,0768		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,33	392,2 3,73 min

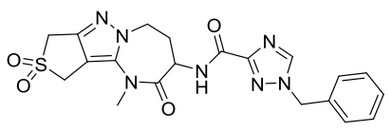
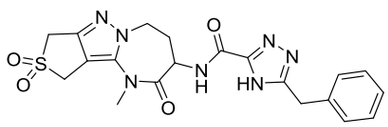
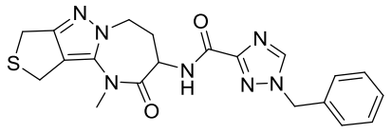
		N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	(dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,2, 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 1H), 3,24 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 1H).	
Ejemplo 125 Método G12	0,891	 (R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,2, 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,32 –4,23 (m, 1H), 4,23 – 4,13 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,37 (td, J = 12,5, 6,6 Hz, 1H).	392,2 3,76 min
Ejemplo 126 Método G12	0,0241	 (S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 2H), 4,24 –4,12 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 1H).	392,2 3,76 min

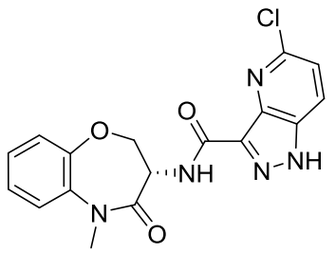
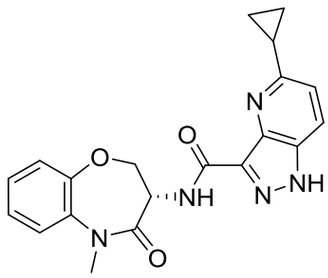
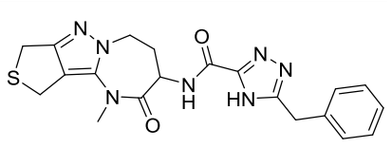
Ejemplo 127 Método C1	0,237	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,52 (bs, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 5,75 – 5,60 (m, 2H), 4,93 (dt, *J* = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).	420,1 5,04 min
Ejemplo 128 Método C2	0,0614	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,47 - 8,46 (m, 1H), 8,40 - 8,36 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 5,73 - 5,66 (m, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,34 – 2,19 (m, 1H).	408,2 4,49 min
Ejemplo 129 Método C3	0,388	 1-bencil-N-((1S,4S,7R)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,45 – 7,20 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 5,00 (dt, J = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 3,72 – 3,49 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,43 – 1,96 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).	376,1 4,18 min

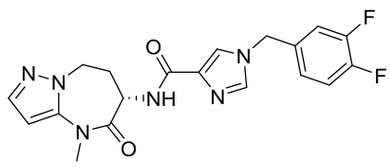
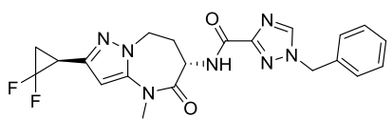
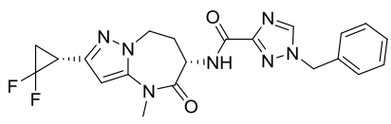
Ejemplo 130 Método C3	>10	 1-bencil-N-((1R,4S,7S)-8,8-difluoro-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,30 – 1,10 (m, 1H).	376,1 3,90 min
Ejemplo 131 Métodos C3 y C4	1,3	 (1S,4S,7S,8R)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,19 (m, 4H), 5,49 (s, 2H), 5,07 (dt, J = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,41 – 3,20 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 – 2,12 (m, 2H), 2,01 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15 – 0,95 (m, 1H).	412,2 4,19 min
Ejemplo 132 Métodos C3 y C4	5	 (1R,4S,7R,8S)-4-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-metil-3-oxo-2-azabiciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 4,98 (dt, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	412,2 4,22 min

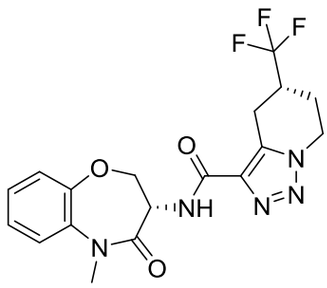
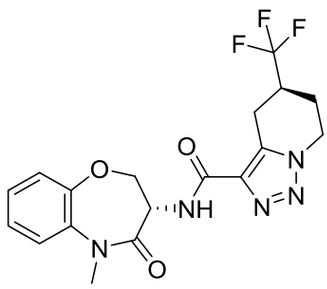
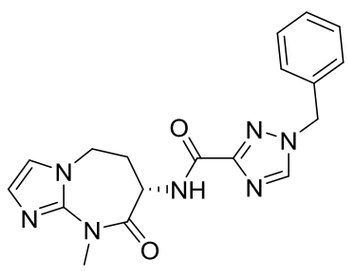
Ejemplo 133 Método X1	0,127	 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,16 (m, 5H), 4,35 – 4,08 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 2H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 1,87 – 1,59 (m, 4H).	420,2 4,15 min
Ejemplo 134 Método X2	0,0736	 1-bencil-N-(2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 5H), 6,34 – 6,23 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,25 (m, 2H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 3,22 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,99 – 2,78 (m, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 2H).	442,2 4,36 min
Ejemplo 135 Método X3	0,39	 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,25 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,41 – 4,03 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,59 – 2,51 (m, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 1,86 – 1,57 (m, 4H).	420,2 4,55 min
Ejemplo 136 Método X3	0,11	 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,24 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,37 – 4,06 (m, 3H), 3,19 (s,	420,2 4,35 min

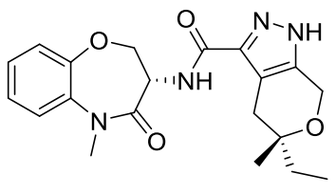
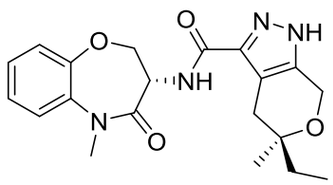
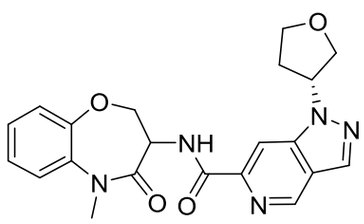
		H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	3H), 2,66 – 2,52 (m, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,32 – 2,17 (m, 1H), 1,87 – 1,59 (m, 4H).	
Ejemplo 137 Método X3	1,8	 (5S)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1.3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,97 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 – 4,03 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,72 – 2,52 (m, 5H), 2,50 – 2,40 (m, 3H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 1,88 – 1,55 (m, 5H).	451,2 4,84 min
Ejemplo 138 Método X4	3,7	 (S)-5-etoxi-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,90 (bs, 1H), 9,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,10 – 4,95 (m, 1H), 4,72 – 4,57 (m, 3H), 4,31 (dd, J = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	382,1 4,80 min
Ejemplo 139 Método X5	0,0292	 (S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,88 (bs, 1H), 9,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 5,04 (dt, J = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 9,8,	380,2 4,92 min

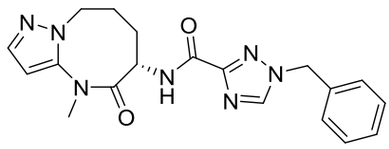
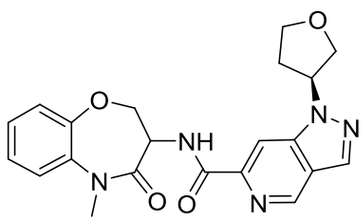
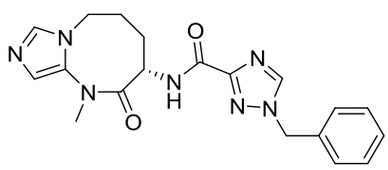
		b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida	7,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,3, 9,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	
Ejemplo 140 Método X6	0,316	 1-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-thieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,23 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 4,56 – 4,33 (m, 6H), 4,34 – 4,19 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	456,1 3,47 min
Ejemplo 141 Método X6	0,544	 5-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-thieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (bs, 1H), 7,40 – 7,17 (m, 5H), 4,56 – 4,33 (m, 6H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H).	456,1 3,42 min
Ejemplo 142 Método X7	0,0658	 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-thieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H, NH), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,40 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,31 – 4,12 (m, 2H), 3,99 – 3,78 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,73 – 2,56 (m, 1H), 2,37 – 2,21 (m, 1H).	424,1 3,99 min

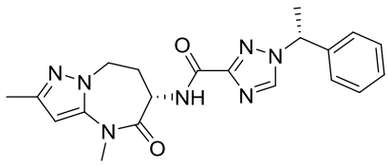
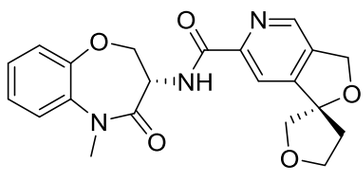
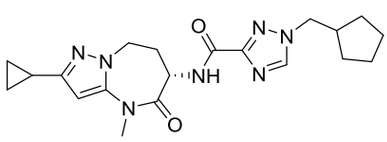
Ejemplo 143 Método X8	0,0515	 (S)-5-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,22 (bs, 1H), 8,75 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 4,97 (dt, *J* = 11,4, 7,4 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 9,9, 7,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H).	372,1 4,37 min
Ejemplo 144 Método X9	0,248	 (S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,87 (s, 1H), 9,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 5,01 (dt, J = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,3, 9,9 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,34 (tt, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 1,28 – 1,17 (m, 1H), 1,09 (dd, J = 8,1, 3,7 Hz, 2H).	378,2 4,73 min
Ejemplo 145 Método X7	0,0786	 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 1H), 7,39 – 7,17 (m, 5H), 4,40 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,31 – 4,13 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,00 – 3,80 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,74 – 2,56 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H).	424,1 3,87 min

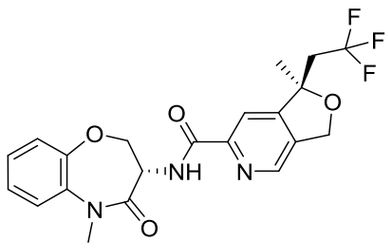
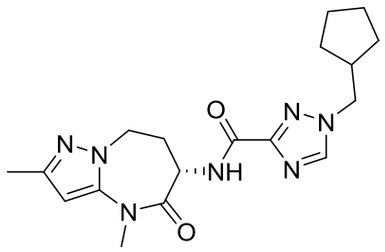
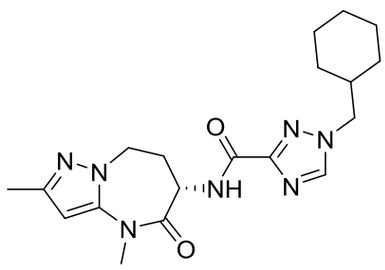
Ejemplo 146 Método KK y Método B	0,301	 (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-imidazole-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,27 (m, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,49 – 4,04 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,41 – 2,21 (m, 1H), 2,07 (s, 1H).	401,1 4,27 min
Ejemplo 147 MÉTODO QUIRALES	0,0462	 1-bencil-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 5H), 6,27 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,39 – 4,22 (m, 2H), 4,16 (dd, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,97 – 2,78 (m, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 1H), 2,37– 2,25 (m, 1H), 2,05 – 1,63 (m, 2H).	442,1 4,36 min
Ejemplo 148 MÉTODO QUIRALES	0,04	 1-bencil-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,29 (m, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,47 – 4,02 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,63 – 2,28 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H).	442,2 4,38 min

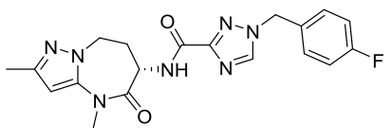
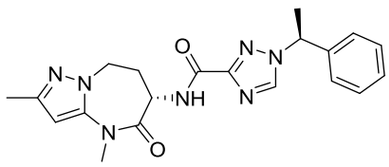
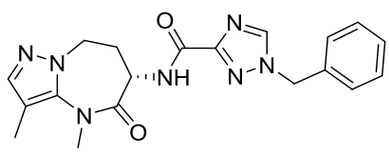
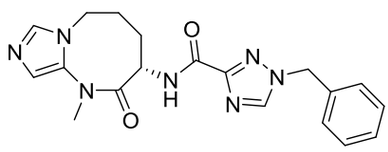
Ejemplo 149 MÉTODO QUIRALES	0,0643	 (R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,45 – 4,26 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,45 – 3,17 (m, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,84 (dd, J = 17,2, 10,8 Hz, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 1H).	410,1 4,90 min
Ejemplo 150 MÉTODO QUIRALES	0,125	 (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,86 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 1H), 3,47 – 3,16 (m, 3H), 3,07 (s, 2H), 2,84 (dd, J = 17,3, 10,8 Hz, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 2,15 – 1,99 (m, 1H).	410,1 4,86 min
Ejemplo 151 MÉTODO QUIRALES	0,0266	 (S)-1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 4H), 7,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 – 4,20 (m, 2H), 4,00 – 3,84 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,64 – 2,50 (m, 1H),	366,2 2,83 min

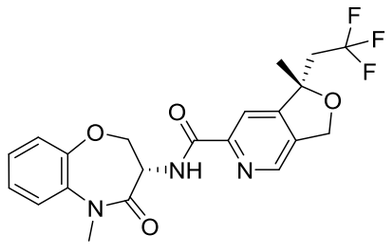
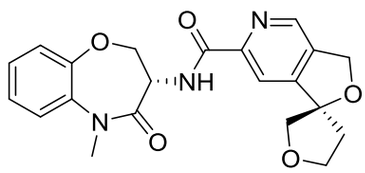
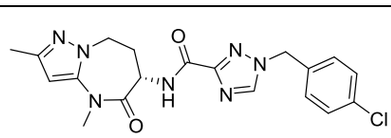
		1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	2,41 – 2,28 (m, 1H).	
Ejemplo 152 MÉTODO QUIRALES	0,106	 (R)-5-etil-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 2H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,57 – 4,47 (m, 1H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 1,60 – 1,39 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,91 – 0,82 (m, 3H).	385,2 4,65 min
Ejemplo 153 MÉTODO QUIRALES	0,414	 (S)-5-etil-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 2H), 4,51 – 4,36 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,45 – 3,19 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 1,60 – 1,38 (m, 1H), 1,08 (s, 2H), 0,91 – 0,82 (m, 2H).	385,2 4,66 min
Ejemplo 154 MÉTODO QUIRALES	0,0415	 N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridi	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,52 – 8,41 (m, 1H), 8,37 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 5,70 (dt, J = 6,8, 3,9 Hz, 1H), 5,01 – 4,80 (m, 1H), 4,62 – 4,41 (m,	408,2 4,38 min

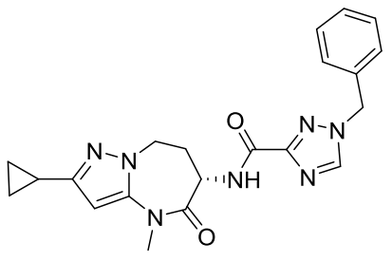
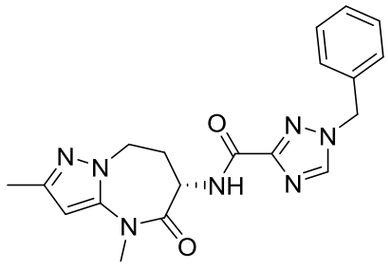
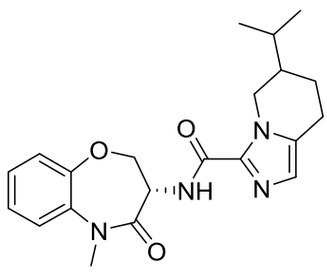
		n-6-carboxamida	2H), 4,13 – 3,99 (m, 3H), 3,97 – 3,81 (m, 3H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,35 – 2,13 (m, 1H).	
Ejemplo 155 MÉTODO QUIRALES	0,0382	 (S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,80 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 5H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,35 (dd, *J* = 14,5, 5,5 Hz, 1H), 3,99 – 3,74 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,09 – 1,48 (m, 3H).	380,2 3,56 min
Ejemplo 156 MÉTODO QUIRALES	0,0683	 N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-((S)-tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,20 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,54 – 8,42 (m, 1H), 8,37 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 7,41 – 7,18 (m, 4H), 5,76 – 5,57 (m, 1H), 4,91 (dd, *J* = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 4,61 – 4,46 (m, 3H), 4,16 – 3,99 (m, 3H), 3,97 – 3,74 (m, 3H), 2,41 – 2,00 (m, 1H).	408,1 4,41 min
Ejemplo 157 MÉTODO QUIRALES	0,0562	 (S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1.3]diazocin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,14 (m, 5H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,08 – 3,71 (m, 3H), 3,21 (s, 4H), 2,01 (dd, *J* = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 1,86 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 1,61 (dd, *J* =	380,2 3,85 min

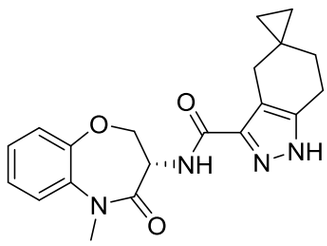
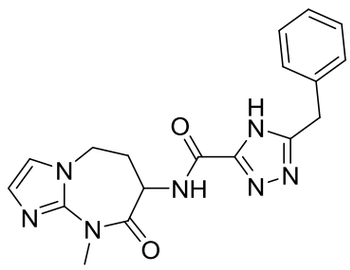
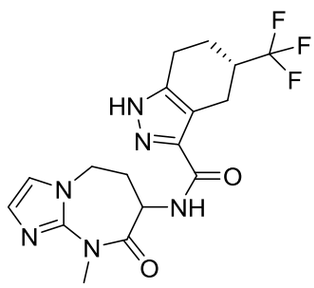
			16,0, 11,2 Hz, 1H).	
Ejemplo 158 MÉTODO QUIRALES	0,9855	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((R)-1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 4H), 6,12 (s, 1H), 5,86 – 5,76 (m, 1H), 4,38 – 4,21 (m, 2H), 4,17 – 4,03 (m, 1H), 3,38 – 3,23 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,16 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H), 1,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).	394,2 3,95 min
Ejemplo 159 MÉTODO QUIRALES **se asigna arbitrariamente**	0,3267	 (S)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,74 – 8,63 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,15 (m, 3H), 5,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 5,02 – 4,79 (m, 1H), 4,65 – 4,40 (m, 2H), 4,09 – 3,73 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,42 – 2,03 (m, 2H).	396,1 4,29 min
Ejemplo 160 MÉTODO QUIRALES	0,0245	 (S)-1-(ciclopentilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,38 – 4,19 (m, 2H), 4,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,39 – 3,16 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,67 – 2,51 (m, 1H), 2,45 – 2,26 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,28 – 1,18 (m, 2H), 0,92 – 0,80 (m, 2H), 0,75 – 0,60 (m, 2H).	398,2 4,35 min

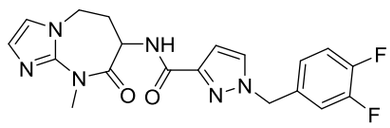
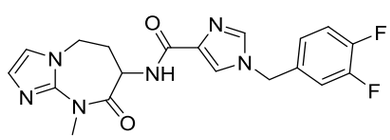
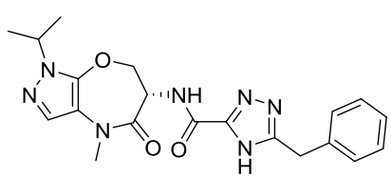
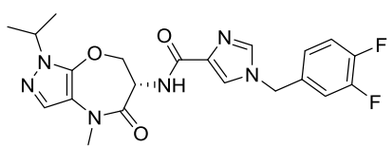
Ejemplo 161 MÉTODO QUIRALES	0,0089	 (R)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,68 (q, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 5,22 – 5,12 (m, 2H), 4,94 – 4,83 (m, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 – 3,01 (m, 1H), 3,03 – 2,85 (m, 1H), 1,50 (s, 3H).	436,1 5,29 min
Ejemplo 162 S lactama MÉTODO QUIRALES	0,0363	 (S)-1-(ciclopentilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,43 – 3,97 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,72 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,24 (m, 2H), 2,17 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,73 – 1,42 (m, 6H), 1,32 – 1,11 (m, 2H).	372,2 3,95 min
Ejemplo 163 MÉTODO QUIRALES	0,0223	 (S)-1-(ciclohexilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,39 – 4,21 (m, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 3H), 3,56 – 3,40 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,67 – 2,51 (m, 1H), 2,43 – 2,27 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,63 (dd, *J* = 23,2, 10,8 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 3H), 1,01 – 0,87 (m, 2H).	386,2 4,27 min

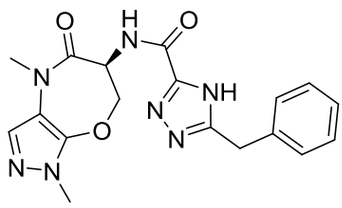
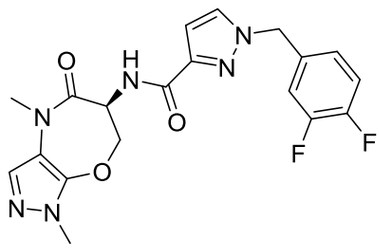
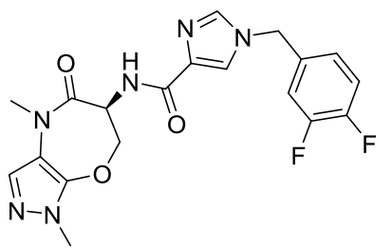
Ejemplo 164 enantiómero S MÉTODO QUIRALES	0,0245	 (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,37 – 4,20 (m, 2H), 4,17 – 4,03 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,16 (d, J = 0,5 Hz, 3H).	398,2 3,81 min
Ejemplo 165 MÉTODO QUIRALES	0,0474	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((S)-1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 5,81 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,38 – 4,21 (m, 2H), 4,17 – 4,03 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,66 – 2,50 (m, 1H), 2,43 – 2,24 (m, 1H), 2,16 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 1,86 (d, J = 7,1 Hz, 3H).	394,2 3,95 min
Ejemplo 166 MÉTODO QUIRALES	0,0200	 (S)-1-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,33 – 4,10 (m, 2H), 3,38 – 3,24 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 1H), 2,01 (d, J = 0,6 Hz, 3H).	380,2 3,74 min
Ejemplo 167 enantiómero S MÉTODO QUIRALES	7,6824	 (S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimid	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,25 (m, 4H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H),	380,2 3,59 min

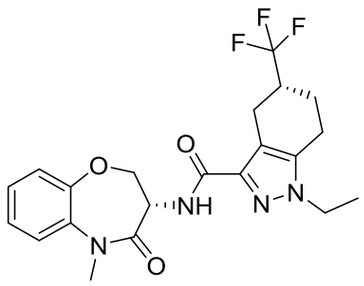
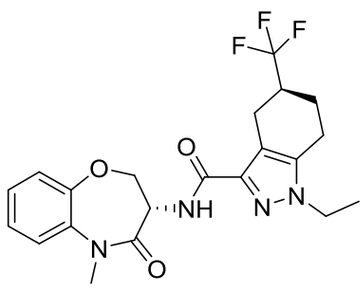
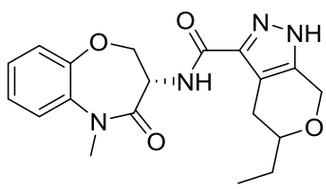
		azo[1,5-a][1.3]diazocin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	4,40 – 4,30 (m, 1H), 3,96 – 3,80 (m, 2H), 3,44 – 3,27 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 1,91 – 1,74 (m, 2H), 1,60 – 1,55 (m, 1H).	
Ejemplo 168 MÉTODO QUIRALES	0,2692	 (S)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,72 – 8,65 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 5,22 – 5,09 (m, 2H), 4,94 – 4,83 (m, 1H), 4,56 (dd, *J* = 11,3, 9,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,15 – 2,85 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).	436,1 5,30 min
Ejemplo 169 MÉTODO QUIRALES	0,0193	 (R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,71 – 8,62 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 1H), 7,41 – 7,21 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 5,01 – 4,76 (m, 1H), 4,65 – 4,40 (m, 2H), 4,12 – 3,73 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,35 – 2,10 (m, 2H).	396,1 4,32 min
Ejemplo 170 enantiómero S MÉTODO QUIRALES	0,0132	 (S)-1-(4-clorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,19 – 4,03 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 2,16 (d, *J* =	414,1 4,12 min

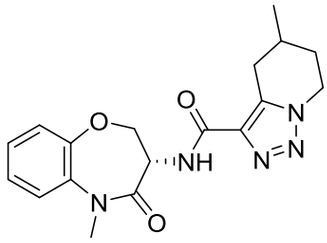
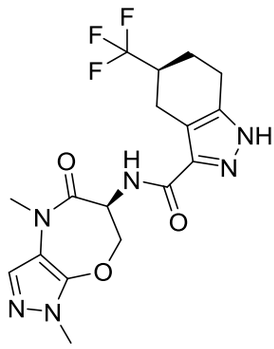
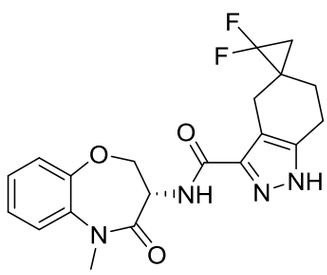
			0,5 Hz, 3H).	
Ejemplo 171 WX Método ZZZ	0,0162	 (S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 – 4,22 (m, 2H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 2H), 0,70 – 0,61 (m, 2H).	406,2
Ejemplo 172 WX Método PP	0,0229	 (S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,15 – 4,10 (m, 2H), 4,08 – 4,06 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,16 (s, 3H).	380,4
Ejemplo 173 WX Método D	0,0391	 6-isopropil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,63 – 4,51 (m, 2H), 4,43 – 4,37 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,68 – 1,54 (m, 2H), 1,41 – 1,28 (m,	383,1

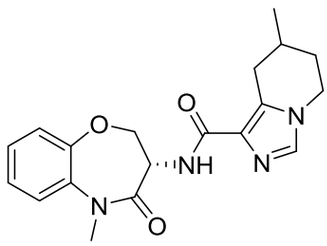
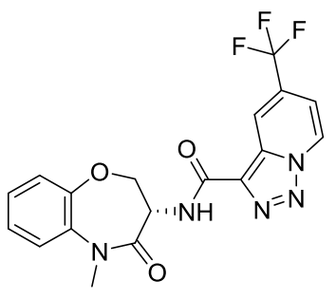
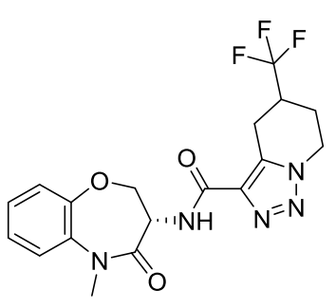
			1H), 0,92 – 0,88 (m, 6H).	
Ejemplo 174 WX Método FF	0,166	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indazol]-3'-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,16 (m, 3H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,42 – 4,35 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,46 – 0,20 (m, 4H).	367,1
Ejemplo 175 WX Método RRRRRR	0,212	 5-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ* 7,34 – 7,22 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,10 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,77 – 2,90 (m, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H).	366,1
Ejemplo 176 WX Método SSSSSS	1,4	 (5S)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ* 7,09 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,07 – 4,05 (m, 1 H), 3,39 (s, 3H), 3,14 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,84 (m, 2H), 2,76 – 2,70 (m, 1H), 2,64 – 2,48 (m, 2H), 2,21 – 2,20 (m, 2H), 1,74 – 1,69 (m, 1H).	397,0

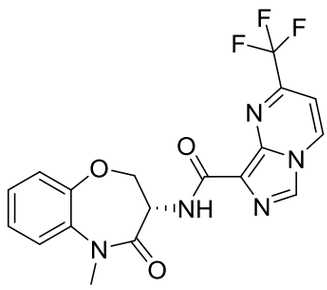
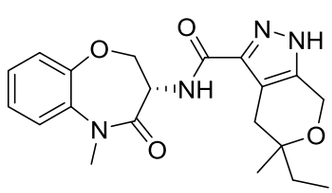
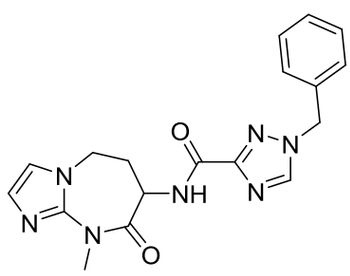
Ejemplo 177 WX Método TTTTTT	1,9	 1-(3,4-difluorobencil)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,75 – 6,74 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,38 (s, 3H) 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H).	401,1
Ejemplo 178 WX Método UUUUUU	0,477	 1-(3,4-difluorobencil)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1H-imidazole-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,11 – 7,08 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,50 – 4,46 (m, 1H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 1H).	401,1
Ejemplo 179 WX Método DDDDDD	0,254	 (S)-5-bencil-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 5H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 2H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,45 – 1,40 (m, 6H)	410,3
Ejemplo 180 WX Método FFFFFF	8,5	 (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-i	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,67 – 4,53 (m, 3H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 3,37 (s, 3H),	445,3

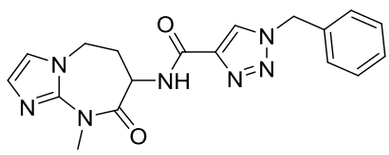
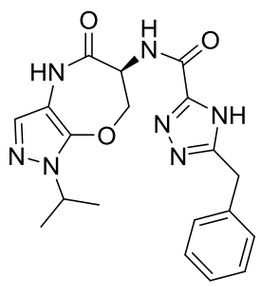
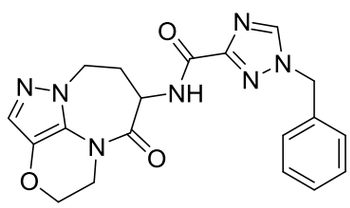
		midazole-4-carboxamida	1,46 – 1,40 (m, 6H).	
Ejemplo 181 WX Método IIIIII	0,09 36	 (S)-5-bencil-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 5H), 4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,72 – 4,69 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).	382,1
Ejemplo 182 WX Método JJJJJJ	2,3	 (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,81 – 4,78 (m, 1H), 4,68 – 4,65 (m, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).	417,1
Ejemplo 183 WX Método KKKKKK	1,6	 (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-imidazole-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 5,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).	417,1

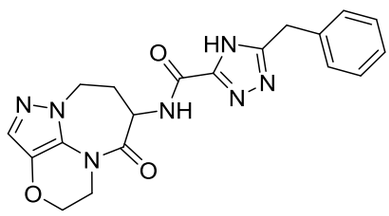
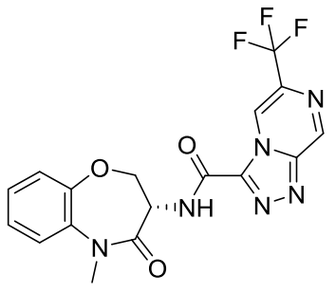
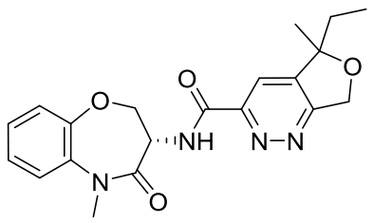
Ejemplo 184 Método K (ácido) & WX Método C	0,407	 (R)-1-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,39 – 4,36 (m, 1H), 4,12 – 4,08 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,11 – 3,06 (m, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 1H), 2,72 – 2,46 (m, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,74 – 1,71 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).	437,2
Ejemplo 185 Método K (ácido) & WX Método C	0,825	 (S)-1-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,37 – 4,32 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,12 – 3,07 (m, 1H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,72 – 2,41 (m, 3H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 1,73 – 1,70 (m, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).	437,1
Ejemplo 186 WX Método BB	0,135	 5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 – 7,40 (m, 1H), 7,30 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,21 (m, 1H), 5,00 – 4,94 (m, 1H), 4,82 – 4,67 (m, 1H), 4,60 – 4,58 (m, 2H), 4,36 – 4,35 (m, 1H), 3,42 – 3,41 (m, 4H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,52 – 2,32 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).	371,2

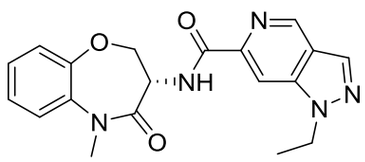
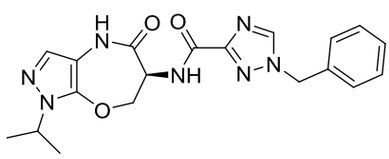
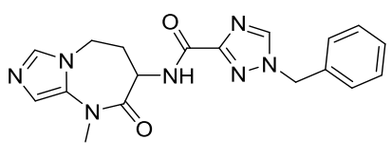
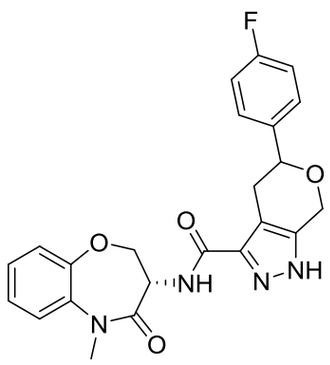
Ejemplo 187 WX Método F	0,21	 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 – 8,39 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,88 – 4,81 (m, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 4,42 – 4,36 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,01 – 1,95 (m, 1H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	356,1
Ejemplo 188 WX Método HHHHHH	4,5	 (S)-N-((S)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (s, 1H), 5,06 – 4,95 (m, 1H), 4,68 – 4,65 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,79 – 2,49 (m, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,82 – 1,67 (m, 1H).	413,0
Ejemplo 189 WX Método S	0,26	 2,2-difluoro-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopro	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 4,51 – 4,47 (m, 1H), 4,42 – 4,38 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,79 – 2,74 (m, 1H), 2,70 – 2,67 (m, 2H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 1,80	403,1

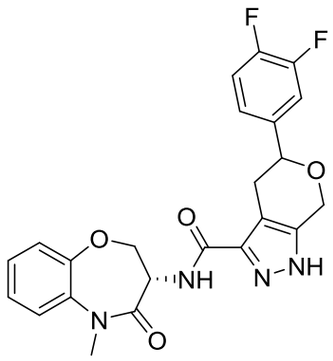
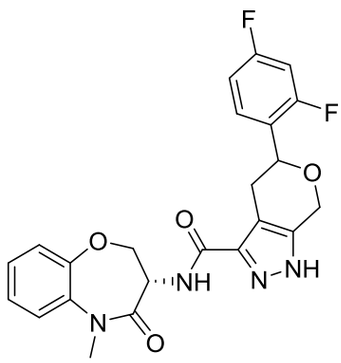
		pano-1,5'-indazol]-3'-carboxamida	– 1,78 (m, 2H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), 1,28 – 1,23 (m, 1H).	
Ejemplo 190 WX Método B	0,262	 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 2H), 7,11 – 6,92 (m, 1H), 4,97 – 4,96 (m, 1H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,35 – 4,21 (m, 2H), 3,94 – 3,93 (m, 1H), 3,42 – 3,41 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 2,41 – 2,34 (m, 1H), 2,01 – 1,98 (m, 2H), 1,63 – 1,59 (m, 1H), 1,12 – 1,09 (m, 3H).	355,0
Ejemplo 191 WX Método GG	0,022	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 3H), 5,00 – 4,91 (m, 1H), 4,77 – 4,70 (m, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).	406,0
Ejemplo 192 WX Método HH	0,105	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-4,	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 – 8,49 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,15 (m, 3H), 4,91 – 4,80 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 2H), 4,44 – 4,23 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,53 – 2,51 (m, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 1H),	410,0

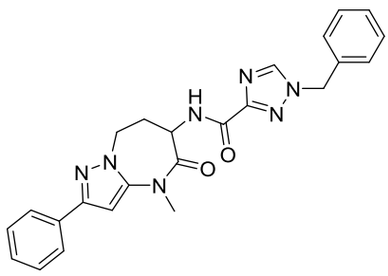
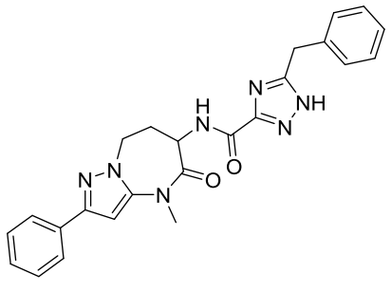
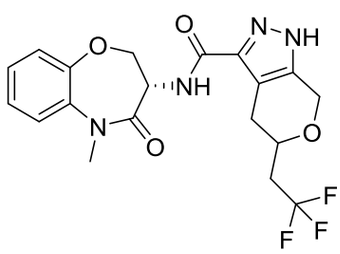
		5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	2,13 – 1,99 (m, 1H).	
Ejemplo 193 WX Método L	0,0575	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-2-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 3H), 4,95 – 4,88 (m, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).	406,1
Ejemplo 194 WX Método G	0,167	 5-etil-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 3H), 4,88 – 4,78 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,57 – 4,50 (m, 1H), 4,42 – 4,38 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 1,58 – 1,39 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).	385
Ejemplo 195 WX Método VVVVVV	0,123	 1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,39 – 2,33 (m, 1H).	366,1

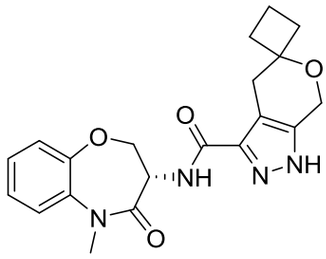
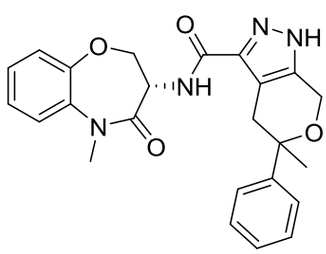
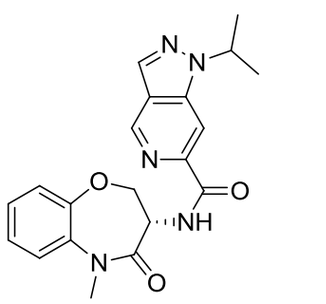
Ejemplo 196 WX Método WWWWWW	0,341	 1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,32 – 4,23 (m, 2H), 3,94 – 3,90 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,37 – 2,33 (m, 1H).	366,1
Ejemplo 197 WX Método GGGGGG	5,1	 (S)-5-bencil-N-(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 – 7,26 (m, 5H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 4,87 – 4,68 (m, 1H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,41 – 4,36 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 6H).	396,2
Ejemplo 198 WX Método YYYYYY	0,232	 1-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 4H), 3,96 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 2,50 – 2,27 (m, 2H).	394,2

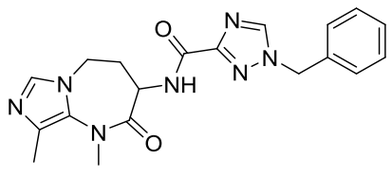
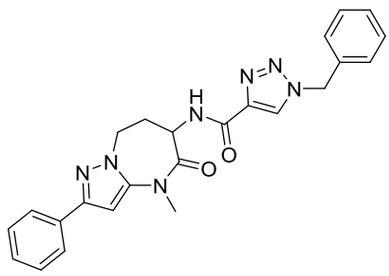
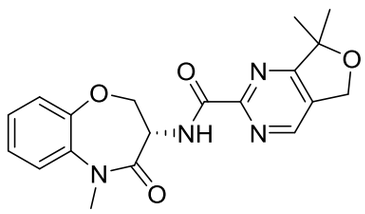
Ejemplo 199 WX Método XXXXXX	0,766	 5-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,48 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 6H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 1H), 2,50 – 2,27 (m, 2H).	394,2
Ejemplo 200 WX Método T	1,7	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazine-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 3H), 4,96 – 4,92 (m, 1H), 4,81 – 4,74 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).	407,0
Ejemplo 201 WX Método Y	0,411	 5-etil-5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-c]piridazine-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,72 – 4,67 (m, 1H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,90 – 1,78 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,74 – 0,71 (m, 3H).	383,1

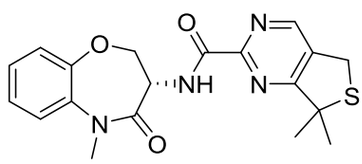
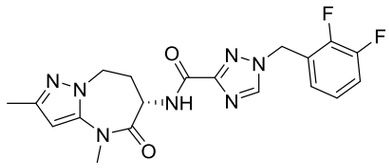
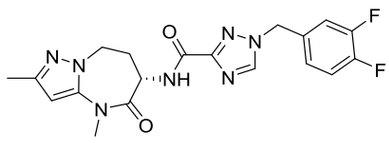
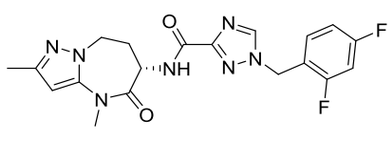
Ejemplo 202 WX Método II	0,0576	 (S)-1-etil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).	366,0
Ejemplo 203 WX Método EEEEEE	0,912	 (S)-1-bencil-N-(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1.4]oxazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,37 (s, 5H), 7,20 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 4,40 – 4,36 (m, 1H), 1,43 – 1,40 (m, 6H).	396,2
Ejemplo 204 WX Método LLLLLL	0,0843	 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,85 – 4,59 (m, 1H), 4,45 – 4,39 (m, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,20 – 2,15 (m, 1H).	366,1
Ejemplo 205 WX Método I	0,0983		RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 – 7,38 (m, 3H), 7,30 – 7,28 (m, 3H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 4,98 – 4,93 (m, 2H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,61 – 4,58 (m, 2H), 4,57 – 4,33 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,13 – 3,08 (m,	437,2

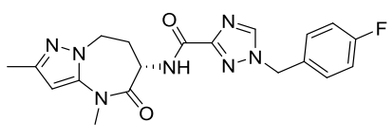
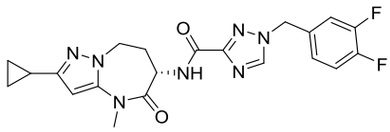
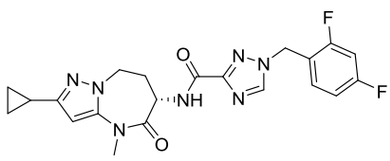
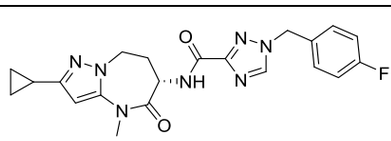
		5-(4-fluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	1H), 2,80 – 2,74 (m, 1H).	
Ejemplo 206 WX Método J	0,131	 5-(3,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 – 7,21 (m, 7H), 5,00 – 4,95 (m, 2H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 2H), 4,37 – 4,33 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,16 – 3,12 (m, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H).	455,2
Ejemplo 207 WX Método K	0,0617	 5-(2,4-difluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 – 7,21 (m, 6H), 6,97 – 6,94 (m, 1H), 4,99 – 4,86 (m, 3H), 4,60 – 4,58 (m, 2H), 4,40– 4,36 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,16 – 3,08 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H).	455,2

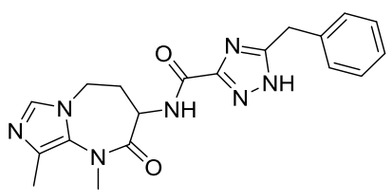
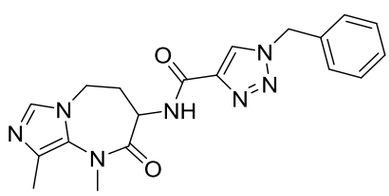
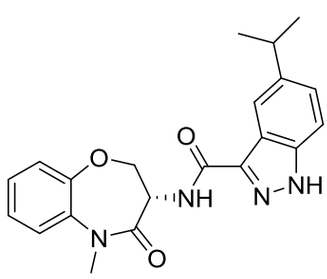
Ejemplo 208 WX Método RRRR	0,12	 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,45 – 7,35 (m, 8 H), 6,71 (s, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 4,67 – 4,32 (m, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 2,97 – 2,88 (m, 1 H), 2,38 – 2,29 (m, 1 H).	442,0
Ejemplo 209 WX Método SSSS	0,0756	 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,45 – 7,30 (m, 8 H), 6,71 (s, 1 H), 4,64 – 4,34 (m, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 2,93 – 2,87 (m, 1 H), 2,33 – 2,31 (m, 1 H).	442,0
Ejemplo 210 WX Método H	0,193	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,05 – 8,02 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 3H), 4,84 (m, 2H), 4,71 – 4,54 (m, 1H), 4,43 – 4,42 (m, 1H), 4,42 – 4,40 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,31 (s. 3H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,67 – 2,63 (m. 2H), 2,61 – 2,50 (m, 1H).	425,2

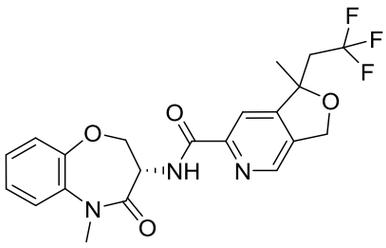
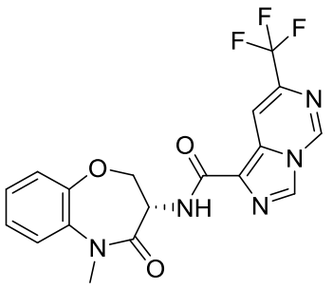
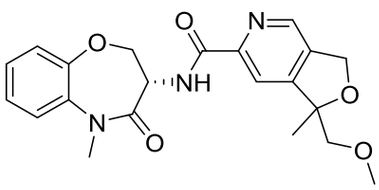
Ejemplo 211 WX Método M	0,156	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4',7'-dihidro-1'H-espiro[ciclobutane-1,5'-pirano[3,4-c]pirazole]-3'-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,99 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,12 – 2,05 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 4H).	383,2
Ejemplo 212 WX Método DDDDDDD	0,573	 5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 – 7,23 (m, 9H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,73 – 4,69 (m, 1H), 4,61 – 4,59 (m, 1H), 4,39 – 4,35 (m, 2H), 3,53- 3,48 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 1,51 (s, 3H).	433,4
Ejemplo 213 WX Método JJ	0,0123	 (S)-1-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1 H), 7,37 – 7,24 (m, 3 H), 5,23 – 5,11 (m, 1H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 4,89 – 4,49 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,52 – 1,41 (m, 6H)	380,0

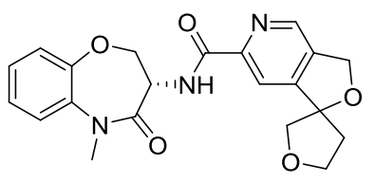
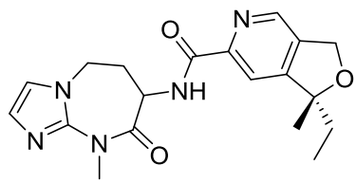
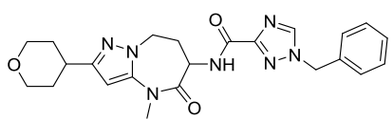
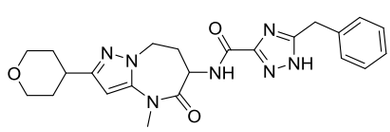
Ejemplo 214 (borrado)				
Ejemplo 215 WX Método MMMMMM	0,106	 1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 5H), 5,47 (s, 2H), 4,87 – 4,54 (m, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 1H).	380,3
Ejemplo 216 WX Método TTTT	0,0972	 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7,95 – 7,92 (m, 2 H), 7,76 (d, *J* = 7,2, 2 H), 7,44 – 7,28 (m, 8 H), 6,41 (s, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 4,81 – 4,76 (m, 1 H), 4,55 – 4,49 (m, 1 H), 4,25 – 4,20 (m, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 3,16 – 3,09 (m, 1 H), 2,16 – 2,08 (m, 1 H).	442,0
Ejemplo 217 WX Método CC	0,0617	 (S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,47 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,27 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,06 – 5,04 (m, 1H), 4,69 – 4,68 (m, 1H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).	369,1

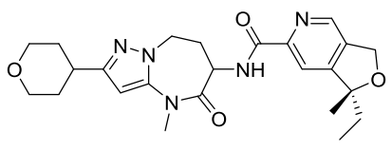
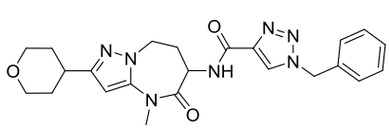
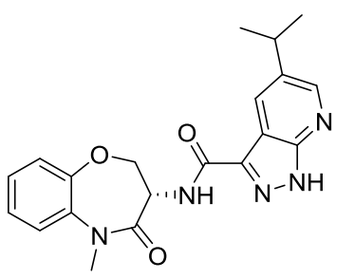
Ejemplo 218 WX Método P	0,0254	 (S)-7,7-dimetil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrothieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 2H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,71 (s, 6H).	385,2
Ejemplo 219 WX Método QQ	0,0297	 (S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,34 – 4,23 (m, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,16 (s, 3H).	416,3
Ejemplo 220 WX Método RR	0,0471	 (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,19 – 7,17 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,16 (s, 3H).	416,3
Ejemplo 221 WX Método WW	0,0377	 (S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-tria	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1 H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,85 – 2,83 (m, 1H), 2,25 –	416,1

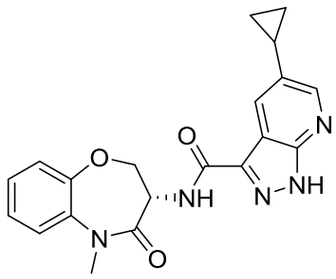
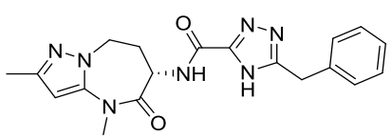
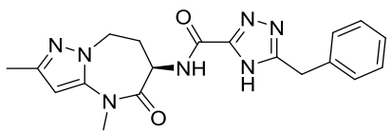
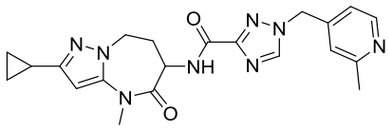
		zol-3-carboxamida	2,24 (m, 4H).	
Ejemplo 222 WX Método XX	0,0259	 (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 4H).	398,0
Ejemplo 223 Método AAAA	0,0319	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,71 – 4,67 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,88 – 2,86 (m, 1H), 2,40 – 2,38 (m, 1H), 1,12 – 1,11 (m, 2H), 0,90 – 0,88 (m, 2H).	442,2
Ejemplo 224 WX Método EEEE	0,0219	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,52 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,25 – 2,23 (m, 1H), 1,92 – 1,89 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H).	442,1
Ejemplo 225 WX Método GGGG	0,021		RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 5,98	424,1

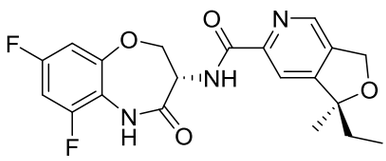
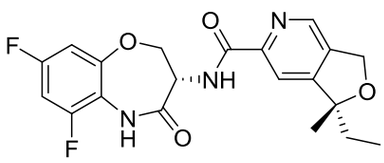
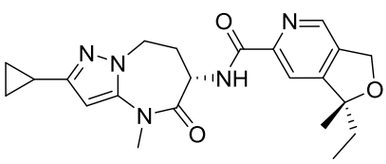
		(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	(s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,51 – 4,47 (m, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,24 – 2,21 (m, 1H), 1,90 – 1,85 (m, 1H), 0,92 – 0,90 (m, 2H), 0,72 – 0,70 (m, 2H)	
Ejemplo 226 WX Método NNNNNN	0,183	 5-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 5H), 4,57 – 4,55 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 4,18 – 4,16 (m, 2H), 3,97 – 3,91 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 – 2,07 (m, 1H).	380,2
Ejemplo 227 WX Método OOOOOO	0,419	 1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,55 (s, 1H),7,40 – 7,33 (m, 5H), 5,64 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,37 – 4,32 (m, 1H), 3,97 – 3,92 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 – 2,12 (m, 1H).	380,1
Ejemplo 228 WX Método KK	0,005	 (S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,65 (s a, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,40 – 7,23 (m, 4H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,04 – 2,93 (m, 1H),	379,1

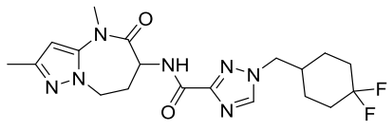
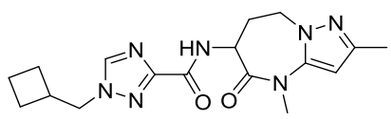
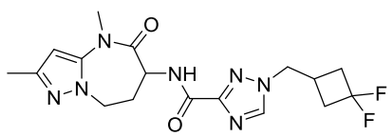
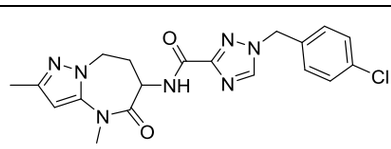
		b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).	
Ejemplo 229 WX Método Z	0,0446	 1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,04 – 5,01 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,44 – 4,41 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,90 – 2,79 (m, 2H), 1,57 (s, 3H).	436,1
Ejemplo 230 WX Método U	0,0217	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-c]pirimidin-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).	406,0
Ejemplo 231 WX Método DD	0,511	 1-(metoximetil)-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,67 – 4,65 (m, 2H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).	398,1

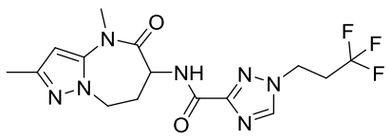
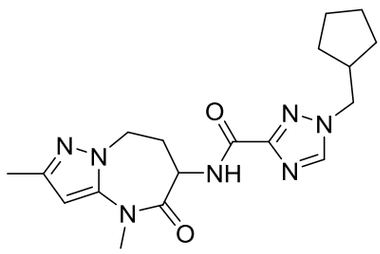
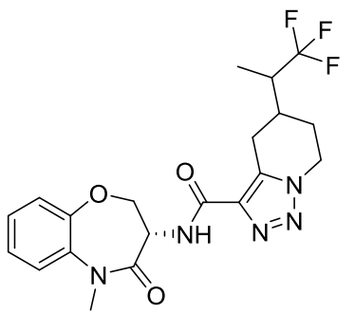
Ejemplo 232 WX Método Q	0,0887	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5-dihidro-2H,3'H-espiro[furano-3,1'-furo[3,4-c]piridina]-6'-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,00 – 5,05 (m, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,96 – 3,99 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,38 – 2,23 (m, 2H).	396,0
Ejemplo 233 WX Método QQQQQQ	2	 (1R)-1-etil-1-metil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 – 6,99 (m, 1H), 5,21 – 5,13 (m, 2H), 4,58 – 4,55 (m, 1H), 4,35 – 4,30 (m, 1H), 4,12 – 4,10 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,95 – 2,92 (m, 1H), 2,32 – 2,26 (m,, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,80 – 0,76 (m, 3H).	370,1
Ejemplo 234 WX Método WWWW	0,199	 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,53 – 4,51 (m, 1H), 4,50 – 4,48 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,01 – 3,99 (m, 2H), 3,57 – 3,51 (m , 2H), 3,33 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 2H), 2,26 – 2,25 (m, 1H), 1,90 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,75 (m, 2H).	450,2
Ejemplo 235 WX Método XXXX	0,226	 5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 – 7,20 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 2H), 4,25 – 4,22 (m, 3H), 3,87 – 3,84 (m, 2H), 3,30 –	450,2

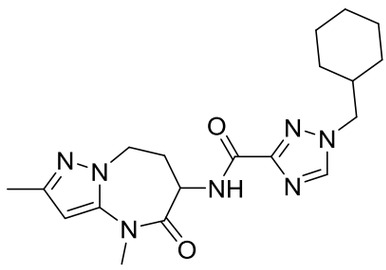
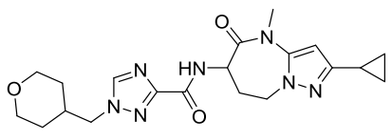
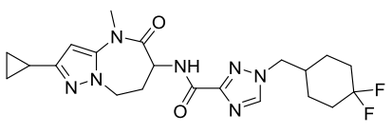
		,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	3,26 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,78 – 2,73 (m, 1H), 2,42 – 2,40 (m , 2H), 1,80 – 1,56 (m, 4H).	
Ejemplo 236 WX Método ZZZZ	8	 (1R)-1-etil-1-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,16 – 5,15 (m, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,34 (m, 1H), 4,29 – 4,25 (m, 1H), 4,02 – 4,00 (m, 2H), 3,58 – 3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,94 – 2,87 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 6H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).	454,2
Ejemplo 237 WX Método YYYY	1,4	 1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,34 – 4,32 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 4,01 – 3,98 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 2H), 2,28 – 2,21 (m, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 4H).	450,1
Ejemplo 238 WX Método V	0,0547	 (S)-5-isopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pira	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,22 (s, 1H), 8,57 – 8,54 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,26 (m, 3H), 4,96 – 4,91 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,14 – 3,07 (m,	380,1

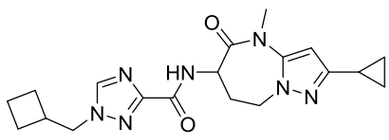
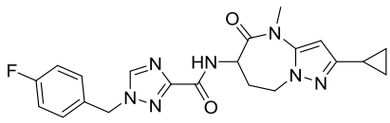
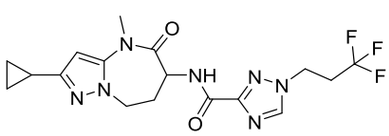
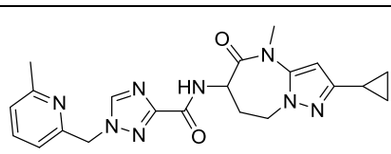
		zolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida	1H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).	
Ejemplo 239 WX Método W	0,289	 (S)-5-ciclopropil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,20 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 4,94 – 4,90 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 1,04 – 1,00 (m, 2H), 0,74 – 0,71 (m, 2H).	378,1
Ejemplo 240 WX Método SS	0,0846	 (S)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,41 – 7,31 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,73 – 4,68 (m, 1H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,43 – 4,38 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 4H).	380,1
Ejemplo 241 WX Método TT	8,9	 (R)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,41 – 7,33 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 4,70 – 4,63 (m, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,46 – 2,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3H).	380,1
Ejemplo 242 WX Método UUU	5,7	 N-(2-ciclopropil-4-metil-5-ox	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,01	421,2

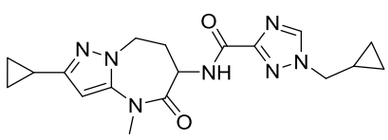
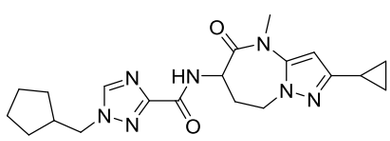
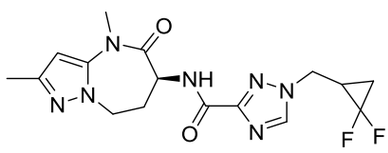
		o-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	(s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,32 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 4,19 (m, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,28 – 2,21 (m, 1H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 2H), 0,77 – 0,70 (m, 2H).	
Ejemplo 243 WX Método BBBBB	0,27	 (S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 5,22 – 5,13 (m, 2H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 4,72 – 4,68 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).	404,1
Ejemplo 244 WX Método AAAAA	0,0368	 (R)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 5,17 – 5,13 (m, 2H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 4,72 – 4,68 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	404,1
Ejemplo 245 WX Método BBBB	0,782	 (R)-N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carbo	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,25 – 5,21 (m, 2H), 4,63 – 4,59 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,31 – 2,30 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,84 – 0,79 (m, 5H).	410,2

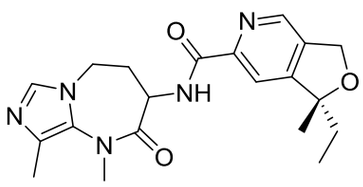
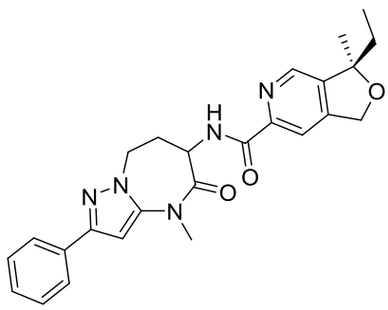
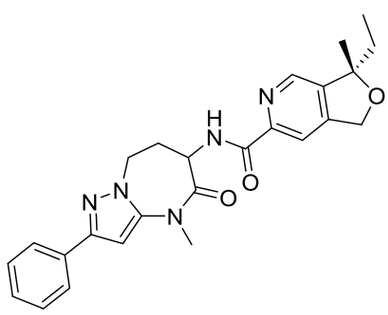
		xamida		
Ejemplo 246 WX Método ZZ	0,695	 1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,52 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 4H), 2,20 – 2,04 (m, 4H), 1,78 – 1,67 (m, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 2H).	422,1
Ejemplo 247 WX Método AAA	0,221	 1-(ciclobutilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,51 – 4,48 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,87 – 2,83 (m, 2H), 2,23 – 2,04 (m, 4H), 2,05 – 2,03 (m, 2H), 1,92 – 1,90 (m, 2H), 1,84 – 1,80 (m, 2H).	358,1
Ejemplo 248 WX Método BBB	1,1	 1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,54 – 4,52 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,85 – 2,68 (m, 2H), 2,66 – 2,64 (m, 2H), 2,48 – 2,44 (m, 2H), 2,30 – 2,26 (m, 4H).	394,1
Ejemplo 249 WX Método DDD	0,0921	 1-(4-clorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-c	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,63 – 4,61 (m, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 1H), 2,38 –	414,1

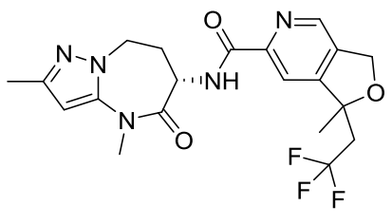
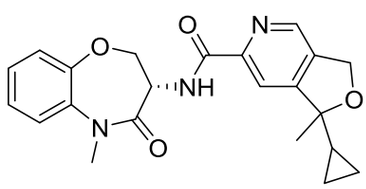
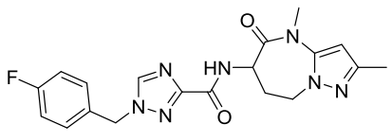
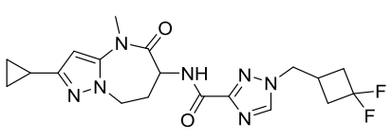
		arboxamida	2,32 (m, 4H).	
Ejemplo 250 WX Método EEE	1	 N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,56 – 4,52 (m, 3H), 4,29 – 4,20 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,90 – 2,83 (m, 3H), 2,29 – 2,24 (m, 4H).	386,0
Ejemplo 251 WX Método GGG	0,136	 1-(ciclopentilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,35 – 4,15 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 4H), 1,70 – 1,58 (m, 6H), 1,34 – 1,28 (m, 2H).	372,2
Ejemplo 252 WX Método LL	0,0707	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 3H), 4,90 – 4,78 (m, 1H), 4,65 – 4,53 (m, 2H), 4,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,31 – 4,17 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 – 3,04 (m, 1H), 2,79 – 2,59 (m, 2H), 2,35 – 2,18 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,77 (m, 1H), 1,16 – 1,02 (m, 3H).	438,1

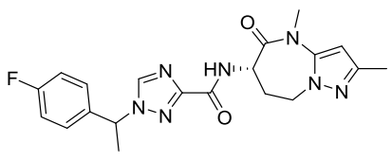
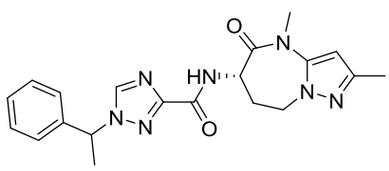
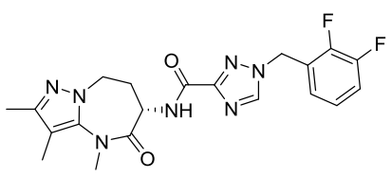
Ejemplo 253 WX Método FFF	0,171	 1-(ciclohexilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,35 – 4,18 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 8,0, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 4H), 1,96 – 1,91 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 3H), 1,63 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,19 (m, 3H), 1,06 – 0,97 (m, 2H).	386,2
Ejemplo 254 WX Método NNN	2,2	 N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 2H), 4,34 – 4,30 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,44 – 3,40 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 3H), 2,87 – 2,86 (m, 1H), 2,28 – 2,26 (m, 2H), 1,92 – 1,91 (m, 1H), 1,50 – 1,41 (m, 2H), 1,39 – 1,28 (m, 2H), 0,97 – 0,94 (m, 2H), 0,78 – 0,75 (m, 2H).	414,2
Ejemplo 255 WX Método OOO	0,421	 N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 2,05 – 2,04 (m, 3H), 1,90 – 1,66 (m, 5H), 1,35 – 1,32 (m, 2H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H).	448,2

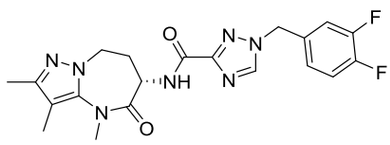
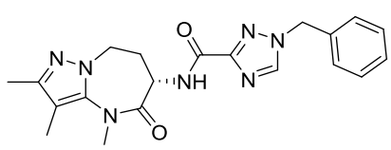
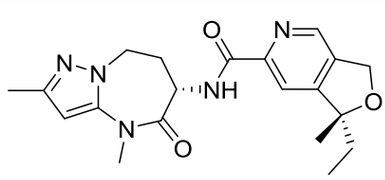
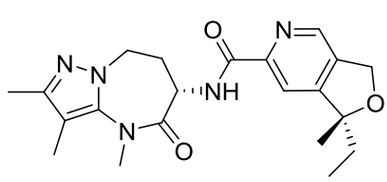
Ejemplo 256 WX Método PPP	0,21	 1-(ciclobutilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,34 – 4,28 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,26 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 5H), 0,99 – 0,93 (m, 2H), 0,76 – 0,73 (m, 2H).	384,2
Ejemplo 257 Método QQQ	0,0829	 N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,78 – 4,74 (m, 1H), 4,40 – 4,34 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,19 – 3,14 (m, 1H), 2,04 – 2,01 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 0,95 – 0,93 (m, 2H), 0,75 – 0,74 (m, 2H).	424,2
Ejemplo 258 WX Método RRR	1,6	 N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,52 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,00 – 2,90 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 1H), 1,85 – 1,81 (m, 1H), 0,85 – 0,82 (m, 2H), 0,66 – 0,63 (m, 2H).	412,1
Ejemplo 259 WX Método SSS	0,789	 N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pira	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J =	421,2

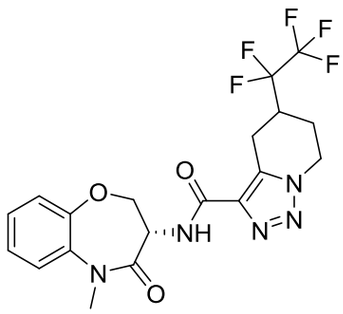
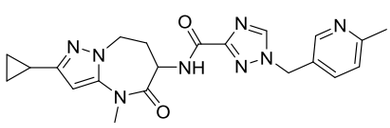
		zolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	8,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,34 – 4,19 (m, 2H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,54 – 2,52 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 – 2,30 (m, 1H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 0,84 – 0,82 (m, 2H), 0,65 – 0,62 (m, 2H).	
Ejemplo 260 WX Método XXX	1,9	 N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 2H), 4,12 – 4,08 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,34 – 2,30 (m, 1H), 1,86 – 1,83 (m, 1H), 1,30 – 1,26 (m, 1H), 0,87 – 0,84 (m, 2H), 0,68 – 0,65 (m, 2H), 0,56 – 0,53 (m, 2H), 0,41 – 0,38 (m, 2H).	370,1
Ejemplo 261 WX Método WWW	0,104	 1-(ciclopentilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,48 – 2,47 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 6H), 1,28 – 1,25 (m, 2H), 0,93 – 0,90 (m, 2H), 0,73 – 0,71 (m, 2H).	398,1
Ejemplo 262 WX Método III	0,511	 1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-piraz	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,55 – 4,43 (m, 2H), 4,33 – 4,20 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 5H), 1,64 – 1,60 (m,	380,1

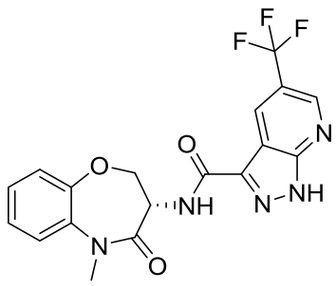
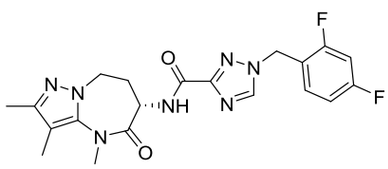
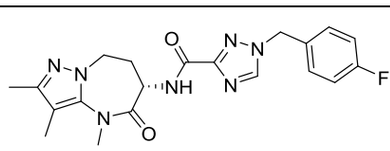
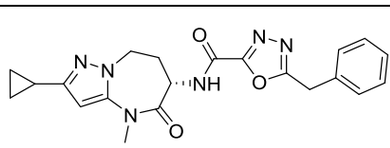
		olo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	1H), 1,48 – 1,42 (m, 1H).	
Ejemplo 263 WX Método PPPPPP	0,854	 (1R)-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,21 – 5,16 (m, 2H), 4,87 – 4,57 (m, 1H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,78 – 2,76 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 2,11 (m, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,80 – 0,76 (m, 3H).	384,2
Ejemplo 264 WX Método UUUU	0,232	 (3R)-3-etil-3-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 3H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,19 –5,12 (m, 2H), 4,68 – 4,36 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,78 – 0,74 (m, 3H).	446,1
Ejemplo 265 WX Método VVVV	4,9	 (3S)-3-etil-3-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 3H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,19 – 5,12 (m, 2H), 4,68 – 4,36 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,78 – 0,74 (m, 3H).	446,1

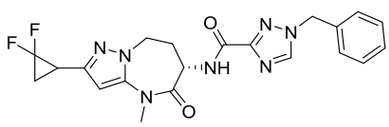
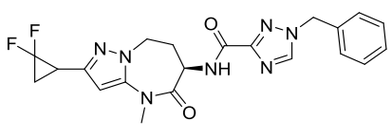
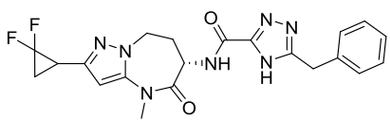
		,4-c]piridin-6-carboxamida		
Ejemplo 266 WX Método UU	1,3	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,63 – 4,57 (m, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 3H), 2,32 – 2,25 (m, 4H), 1,57 (s, 3H).	438,2
Ejemplo 267 WX Método A	0,0374	 1-ciclopropil-1-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 4H), 5,17 – 5,03 (m, 3H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,31 – 1,26 (m, 1H), 0,50 – 0,28 (m, 4H).	394,0
Ejemplo 268 WX Método CCC	0,0977	 N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,32 – 4,26 (m, 2H), 4,12 – 4,09 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,50 – 2,44 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).	398,1
Ejemplo 269 WX Método VVV	0,811		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H),	420,2

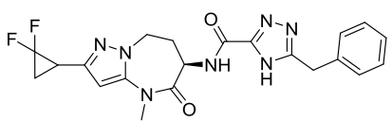
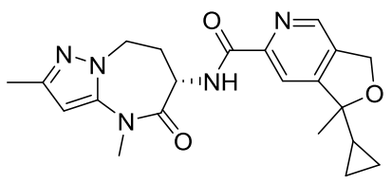
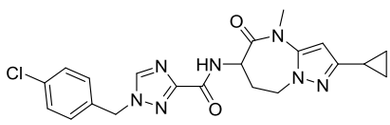
		N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	4,76 – 4,73 (m, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 3H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 3H), 2,39 – 2,33 (m, 2H), 1,90 – 1,87 (m, 2H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H).	
Ejemplo 270 WX Método HHH	0,0885	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenilo)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,53(d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 2H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,67 – 2,50 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).	412,3
Ejemplo 271 WX Método KKK	0,0936	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 5,84 – 5,78 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 2H), 4,12 – 4,09 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,59 – 2,57 (m, 1H), 2,37 – 2,34 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).	394,1
Ejemplo 272 WX Método FFFFF	0,0452	 (S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-t	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 3,30 (s,	430,2

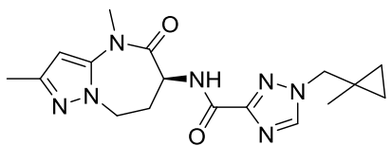
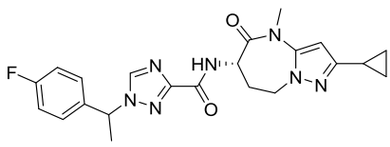
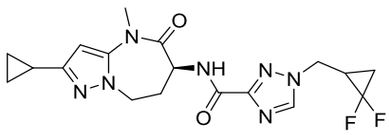
		etrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	3H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,19 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).	
Ejemplo 273 WX Método GGGGG	0,0467	 (S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,18 – 7,17 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,39 – 4,39 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,20 – 2,16 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).	430,2
Ejemplo 274 WX Método DDDDD	0,0395	 (S)-1-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,21 – 2,18 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).	394,2
Ejemplo 275 WX Método VV	1,1	 (R)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,21 – 5,16 (m, 2H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,33 – 4,24 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 4H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	384,2
Ejemplo 276 WX Método CCCCC	0,936		RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 2H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,26 – 4,21 (m,	398,2

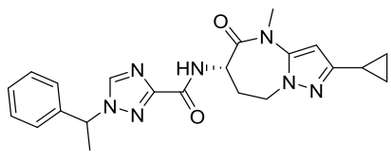
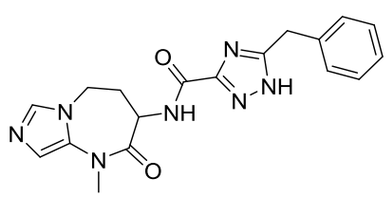
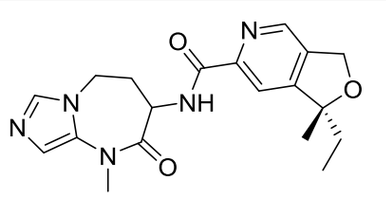
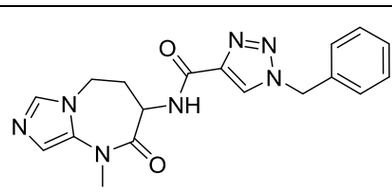
		(R)-1-etil-1-metil-N-((S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	2H), 3,34 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,19 – 2,16 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	
Ejemplo 277 WX Método R	0,0239	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(perfluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1.2.3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,72 – 4,68 (m, 1 H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,05 – 2,93 (m, 2H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H).	460,1
Ejemplo 278 WX Método YYY	0,516	 N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,73 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 1,92 – 1,87 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H).	421,1

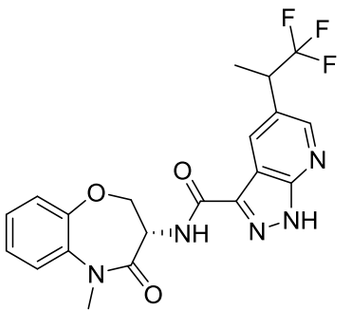
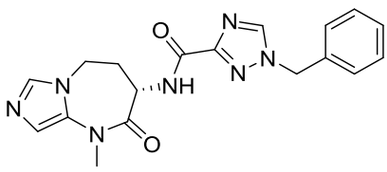
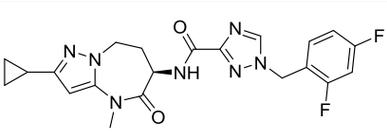
Ejemplo 279 WX Método X	0,0981	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 3H), 4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).	406,0
Ejemplo 280 WX Método HHHHH	0,0509	 (S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,44 – 4,40 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,22 – 2,19 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).	430,1
Ejemplo 281 Método IIIII	0,0387	 (S)-1-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,50 – 2,49 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).	412,1
Ejemplo 282 WX Método HHHH	0,0594	 (S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahi	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35 – 7,28 (m, 5H), 6,02 (s, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 4,33 – 4,21 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,81 – 2,75 (m, 1H), 2,35 –	407,1

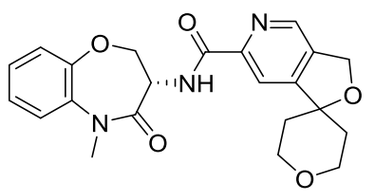
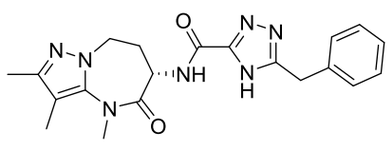
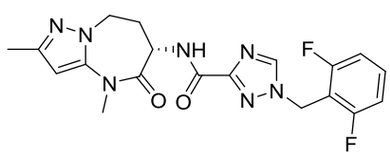
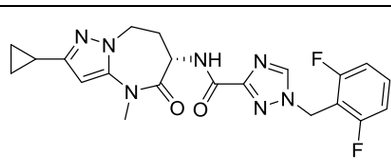
		dro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamida	2,31 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H).	
Ejemplo 283 WX Método KKKKK	0,0722	 1-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 5H), 6,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 1H).	442,2
Ejemplo 284 WX Método NNNNN	0,0864	 1-bencil-N-((6R)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 5H), 6,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,33 – 4,29 (m, 2H), 4,17 – 4,16 (m, 1H), 3.321 (s, 3H), 2,93 – 2,88 (m, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,37 – 2,36 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 2H).	442,2
Ejemplo 285 WX Método LLLLL	0,219	 5-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 – 7,21 (m, 5H), 6,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,93 – 2,88 (m, 1H), 2,59 – 2,57 (m, 1H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,01 – 1,93	442,2

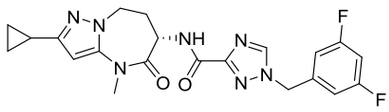
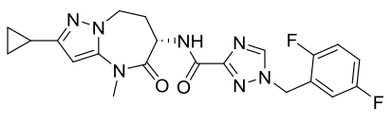
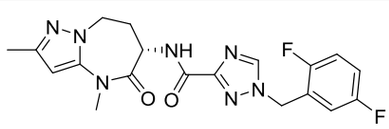
			(m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H).	
Ejemplo 286 WX Método MMMMM	0,0924	 5-bencil-N-((6R)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 – 7,20 (m, 5H), 6,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 2H), 4,15 – 4,09 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,89 – 2,86 (m, 1H), 2,66 – 2,63 (m, 1H) 2,56 – 2,55 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,82 (m, 1H).	442,2
Ejemplo 287 WX Método NN	1,4	 1-ciclopropil-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,13 – 5,04 (m, 2H), 4,58 – 4,55 (m, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,28 – 1,23 (m, 1H), 0,47 – 0,25 (m, 4H).	396,0
Ejemplo 288 WX Método TTT	0,0623	 1-(4-clorobencil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 2H), 1,86 – 1,80 (m, 1H), 0,84 – 0,82 (m, 2H), 0,65 – 0,59 (m, 2H).	440,1

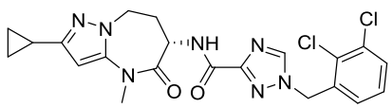
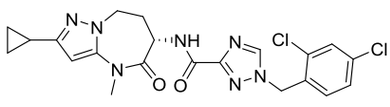
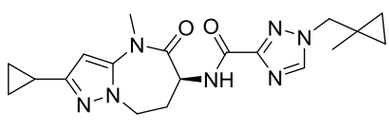
Ejemplo 289 WX Método JJJ	0,395	 (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,88 – 4,54 (m, 1H), 4,34 – 4,32 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,32 – 2,26 (m, 4H), 1,05 (s, 3H), 0,76 – 0,73 (m, 2H), 0,50 – 0,47 (m, 2H).	358,2
Ejemplo 290 WX Método JJJJ	0,117	 N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenilo)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 4,09 – 4,08 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 1,87 – 1,83 (m, 4H), 0,87 – 0,84 (m, 2H), 0,67 – 0,64 (m, 2H).	438,2
Ejemplo 291 WX Método KKKK	0,82	 N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,45 – 4,30 (m, 4H), 4,24 – 4,09 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,61 – 2,58 (m, 1H), 2,34 – 2,32 (m, 2H), 1,87 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,80 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 2H), 0,69 – 0,64 (m, 2H).	406,1

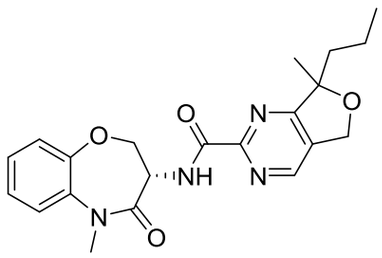
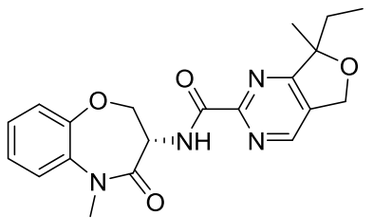
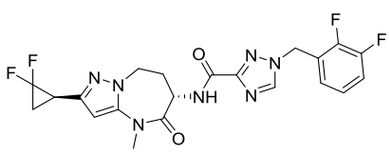
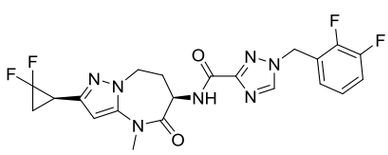
Ejemplo 292 WX Método LLLL	0,1	 N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 5,82 – 5,80 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 4,12 – 4,08 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,37 – 2,33 (m, 1H), 1,86 – 1,84 (m, 4H), 0,86 – 0,84 (m, 2H), 0,67 – 0,65 (m, 2H).	420,1
Ejemplo 293 WX Método BBBBBBB	0,0728	 5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 4,45 – 4,41 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H).	366,1
Ejemplo 294 WX Método ZZZZZZ	0,557	 (1R)-1-etil-1-metil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,16 – 5,15 (m, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,66 – 4,41 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,21 – 2,17 (m, 1H), 1,88 – 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	370,2
Ejemplo 295 WX Método AAAAAAA	0,118	 1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,61 – 4,56 (m, 1H), 4,44 – 4,38 (m, 1H),	366,2

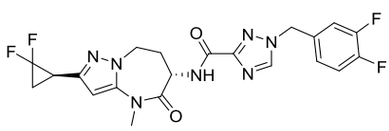
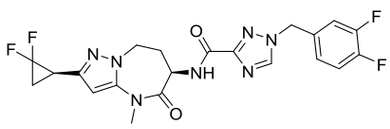
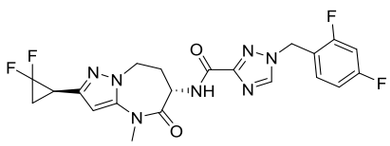
		3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,75 – 2,69 (m, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 1H).	
Ejemplo 296 WX Método MM	0,0612	 N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,35 (s a, 1H), 8,72 – 8,57 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 3H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 4,71 – 4,63 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 1 H), 3,34 (m, 3H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3H).	434,1
Ejemplo 297 WX Método CCCCCCC	0,0208	 (S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,22 – 2,16 (m, 1H).	366,1
Ejemplo 298 WX Método FFFF	2,5579	 (R)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,22 – 4,17 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,83 – 2,78 (m, 1H), 2,23 – 2,20 (m, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 0,93 – 0,91 (m, 2H), 0,72 – 0,70 (m, 2H).	442,1

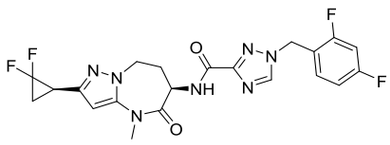
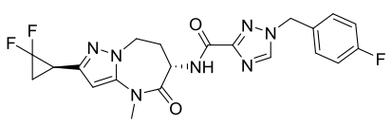
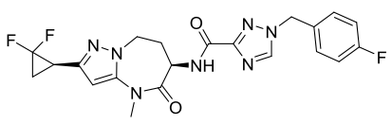
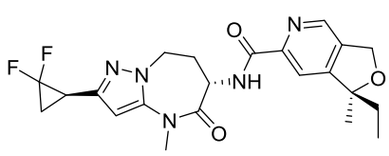
Ejemplo 299 WX Método EE	0,0740	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,4'-piran]-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,05 – 5,02 (m, 1H), 4,67 – 4,64 (m, 1H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 3,92 – 3,41 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,68 – 1,65 (m, 2H).	410,1
Ejemplo 300 WX Método EEEEE	0,0504	 (S)-5-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 – 7,23 (m, 5H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 4,22 – 4,18 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,18 – 2,16 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).	394,1
Ejemplo 301 WX Método MMM	0,0104	 (S)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,48 – 4,46 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,83 – 2,77 (m, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 4H).	416,1
Ejemplo 302 WX Método MMMM	0,0268	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,28 – 4,24 (m, 1H), 4,22 – 4,18 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H),	442,2

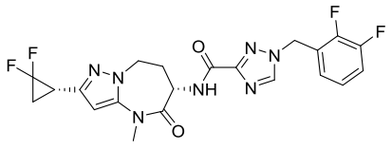
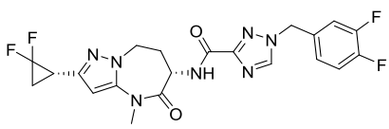
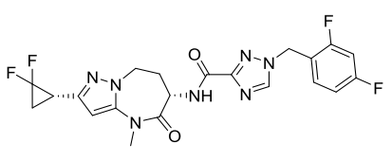
		H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	2,24 – 2,22 (m, 1H), 1,91 – 1,88 (m, 1H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,74 – 0,72 (m, 2H).	
Ejemplo 303 WX Método NNNN	0,0185	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 1H), 1,91 – 1,87 (m, 1H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,74 – 0,71 (m, 2H).	442,1
Ejemplo 304 WX Método OOOO	0,0103	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,30 – 4,26 (m, 2H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,33 (m, 1H), 1,85 – 1,83 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 2H), 0,68 – 0,64 (m, 2H).	442,1
Ejemplo 305 WX Método LLL	0,015	 (S)-1-(2,5-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,30 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 4H).	416,1

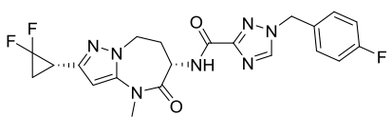
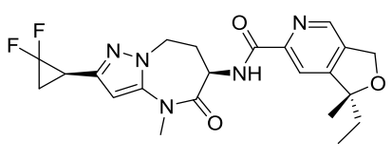
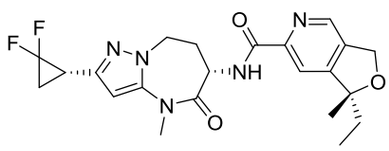
Ejemplo 306 WX Método PPPP	0,0146	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,3-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,31 – 4,23 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 1,85 – 1,83 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 2H), 0,68 – 0,64 (m, 2H).	474,1
Ejemplo 307 WX Método QQQQ	0,0085	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,4-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 4,17 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 0,93 – 0,91 (m, 2H), 0,77 – 0,71 (m, 2H).	474,1
Ejemplo 308 WX Método IIII	0,1715	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,55- 4,51 (m, 1H), 4,30 – 4,24 (m, 1H), 4,22 – 4,19 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,27 – 2,24 (m, 1H), 1,92 – 1,87 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,75 – 0,71 (m, 4H), 0,47 – 0,44 (m, 2H).	384,3

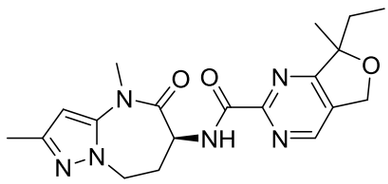
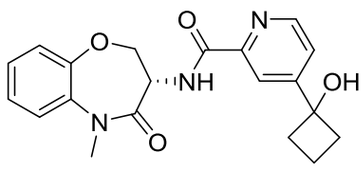
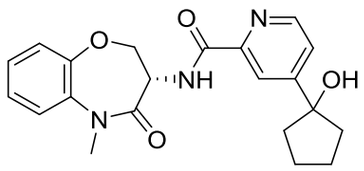
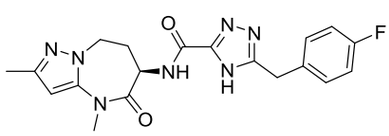
Ejemplo 309 WX Método N	0,0528	 7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-7-propil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 5,20 – 5,12 (m, 2H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 4H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,89 – 0,85 (m, 3H).	397,2
Ejemplo 310 WX Método AA	0,0372	 7-etil-7-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,19 – 5,15 (m, 2H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,47 – 4,44 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,01 – 1,85 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).	383,1
Ejemplo 311 WX Método YYYYY	5,247	 1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,84 – 2,79 (m, 2H), 2,26 – 2,21 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 2H).	478,2
Ejemplo 312 WX Método SSSSS	0,0178	 1-(2,3-difluorobencil)-N-((R)	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,55 –	478,1

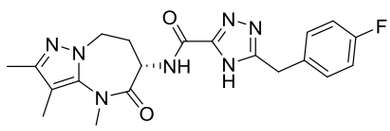
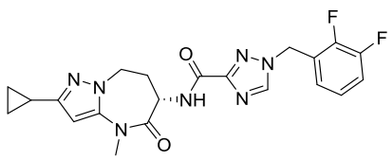
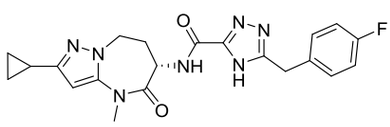
		-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	4,50 (m, 1H), 4,36 – 4,34 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,28 – 2,26 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H).	
Ejemplo 313 WX Método ZZZZZ	5,94	 1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,36 – 4,34 (m, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 2H), 2,27 – 2,26 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 2H).	478,1
Ejemplo 314 WX Método TTTTT	0,0435	 1-(3,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,20 – 7,19 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,37 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,28 – 2,27 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H).	478,1
Ejemplo 315 WX Método AAAAAA	9,5	 1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triaz	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,01 – 7,00 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,52 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,82 – 2,80 (m, 2H), 2,26 – 2,23 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 2H).	478,1

		ol-3-carboxamida		
Ejemplo 316 WX Método UUUUU	0,0318	 1-(2,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,27 – 2,26 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H).	478,2
Ejemplo 317 WX Método BBBBBB	6,609	 N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,35 – 4,33 (m, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,84 – 2,78 (m, 2H), 2,27 – 2,25 (m, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 2H).	460,1
Ejemplo 318 WX Método VVVVV	0,0253	 N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 2H), 7,11 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,37 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,28 – 2,27 (m, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 2H).	460,1
Ejemplo 319 WX Método CCCCCC	>10		RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,19 – 5,15 (m, 2H), 4,55 – 4,39 (m, 1H), 4,38	446,1

		(S)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	– 4,35 (m, 1H), 4,30 – 4,26 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,26 – 2,25 (m, 1H), 1,94 – 1,78 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 0,78 – 0,74 (m, 3H).	
Ejemplo 320 WX Método PPPPP	0,0164	 1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,82 – 1,74 (m, 1H).	478,2
Ejemplo 321 WX Método OOOOO	0,067	 1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 2H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,91 – 2,75 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H).	478,2
Ejemplo 322 WX Método QQQQQ	0,0286	 1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetra	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,33	478,2

		hidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	(s, 3H), 2,90 – 2,76 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H).	
Ejemplo 323 WX Método RRRRR	0,0578	 N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 6,0, 8,4 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H).	460,2
Ejemplo 324 WX Método WWWWW	1,2895	 (R)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8,57 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,21 – 5,16 (m, 2H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,39 – 4,37 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,94 – 2,79 (m, 2H), 2,28 – 2,26 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).	446,2
Ejemplo 325 WX Método XXXXX	3,338	 (R)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,20 – 5,16 (m, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 0,76 (t, *J* = 3,6 Hz, 3H).	446,3

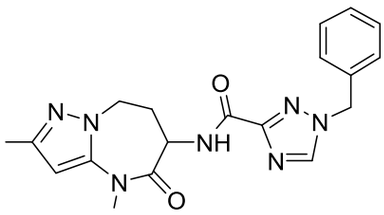
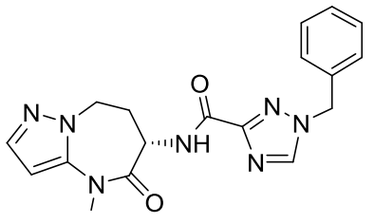
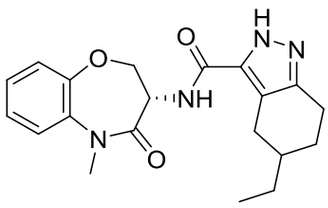
Ejemplo 326 WX Síntesis de lactama Método Z & WX; Método OO	0,6185	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,18 – 5,12 (m, 2H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,34 – 4,25 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,32 – 2,27 (m, 4H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	385,1
Ejemplo 327 WX Método O	1,37	 (S)-4-(1-hidroxiciclobutil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)picolinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,70 (m, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 5,06 – 4,99 (m, 1H), 4,67 – 4,63 (m, 1H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,52 – 2,36 (m, 4H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 1H).	368,2
Ejemplo 328 Método E	0,99	 (S)-4-(1-hidroxiciclopentil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)picolinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 8H).	382,2
Ejemplo 329 WX Método YY	3,806	 (R)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 2H), 4,13 (s, 2H),	398,1

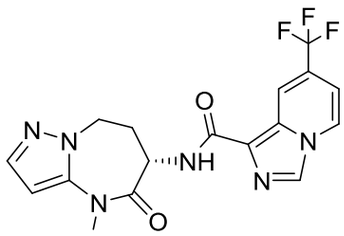
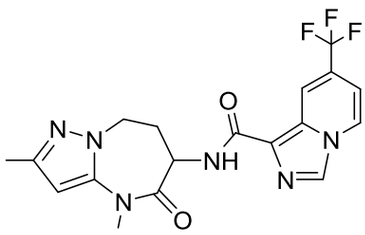
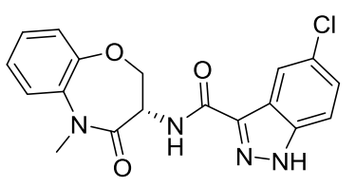
		5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	3,30 (s, 3H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H).	
Ejemplo 330 WX Método JJJJJ	0,103	 (S)-5-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 – 7,27 (m, 2H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 4,22 – 4,20 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,80 – 2,73 (m, 1H), 2,19 – 2,17 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).	412,1
Ejemplo 331 WX Método CCCC	0,013	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,19 – 7,18 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,73 – 4,69 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,03 – 2,01 (m, 1H), 1,16 – 1,14 (m, 2H), 0,93 – 0,91 (m, 2H).	442,1
Ejemplo 332 WX Método DDDD	0,088	 (S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): 7,35 – 7,32 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,90 –2,79 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,05 – 1,03 (m, 2H), 0,87 – 0,78 (m, 2H).	424,1

Los compuestos de las Tablas 3, 4 y 5 posteriores se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Las referencias a Métodos

específicos de la memoria descriptiva se proporcionan como ejemplos no limitantes de cómo se preparan estos compuestos.

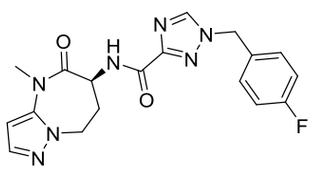
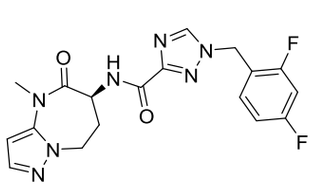
TABLA 3

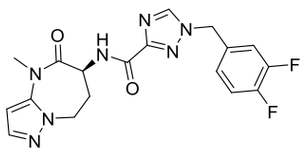
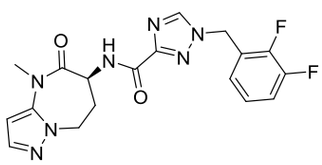
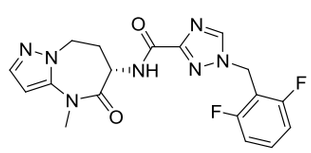
Ejemplo **Ki (μM)** **Método(s)**	**Estructura**	**RMN de ^{1}H**	**EM (m/z)**
Ejemplo 333 0,068 **MÉTODO B**	 1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,24 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,19 (m, 2H), 4,10 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,16 (d, J = 0,5 Hz, 3H).	380,2 3,69 min
Ejemplo 334 0,027 **MÉTODO B**	 (S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,42 – 4,11 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,68 – 2,52 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H).	366,1 3,47 min
Ejemplo 335 0,013 **MÉTODO B**	 5-etil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-4,5,6,7-tetrahi	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H),	369,2 5,17 min

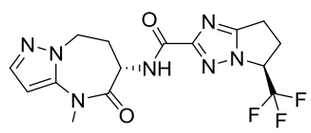
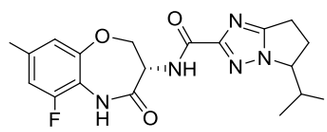
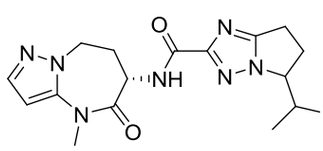
	dro-2H-indazol-3-carboxamida	2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,53 – 1,42 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 3H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	
Ejemplo 336 0,231 **MÉTODO II**	 (S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 – 8,63 (m, 2H), 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,37 – 8,29 (m, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 2H), 4,22 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,71 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H).	393,1 4,03 min
Ejemplo 337 0,536 **MÉTODO II**	 N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 – 8,63 (m, 2H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,35 – 8,30 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,41 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,4, 8,1 Hz, 1H), 4,13 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 2,18 (s, 3H)	407,1 4,25 min
Ejemplo 338 0,021 **MÉTODO B**	 (S)-5-cloro-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1H-indazo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,92 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz,	371,1 5,12 min

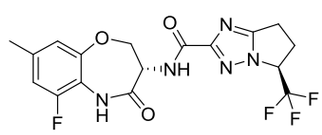
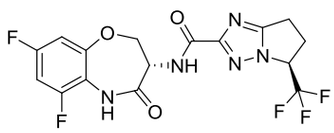
	l-3-carboxamida	1H), 7,39 – 7,22 (m, 3H), 4,94 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).	

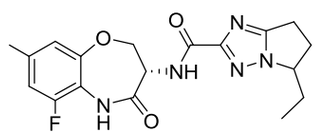
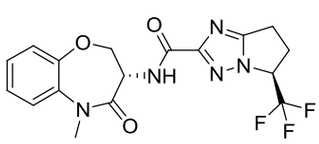
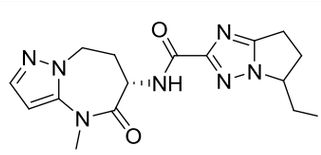
TABLA 4

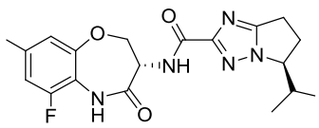
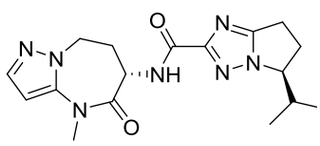
Ejemplo **Ki (μM)** **MÉTODO**	**Estructura**	**Estéreo**	**^{1}H NMR**	**EM (m/z)** **R.T.**
Ejemplo 339 0,0282 MÉTODO B	 1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,40 – 4,11 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H).	384,2 3,62 min
Ejemplo 340 0,0128 MÉTODO B	 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,46 – 4,09 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,66 – 2,54 (m, 1H),	402,1 3,69 min

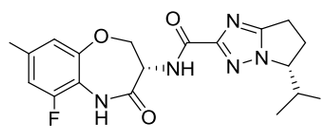
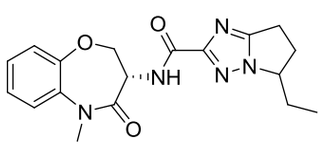
			2,43 – 2,30 (m, 1H).	
Ejemplo 341 0,0170 MÉTODO B	 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,11 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,42 – 4,13 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H).	402,1 3,77 min
Ejemplo 342 0,0109 MÉTODO B	 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,35 (m, 3H), 7,30 – 7,04 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,43 – 4,12 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 1H).	402,2 3,69 min
Ejemplo 343 0,00973 **MÉTODO GH1**	 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,42 – 4,09 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H).	402,2 3,67 min

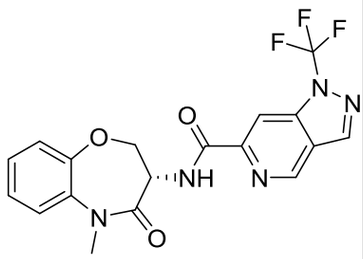
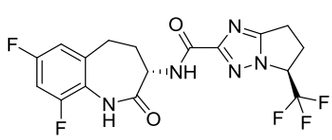
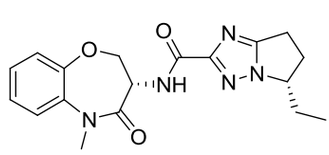
Ejemplo 344 0.226 **MÉTODO GH1**	 (5S)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,49 (td, *J* = 7,8, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 2H), 4,20 (ddd, *J* = 14,5, 12,7, 6,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 – 2,92 (m, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 1H).	384,1 3,38 min
Ejemplo 345 0.020 **MÉTODO GH2**	 N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,90 – 4,80 (m, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 4,47 (dd, *J* = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J* = 9,1, 4,9 Hz, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 2H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,48 – 2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 0,95 (dd, *J* = 6,9, 1,5 Hz, 3H), 0,81 (dd, *J* = 6,9, 0,9 Hz, 3H).	388,1 4,76 min
Ejemplo 346 0.175 **MÉTODO**	 5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pir	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,45 (dd, *J* = 11,1, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,0, 0,6 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 2,0, 1,2 Hz,	358,2 3,72 min

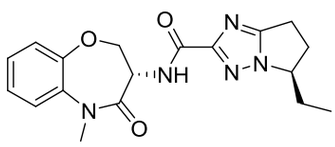
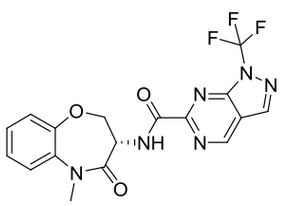
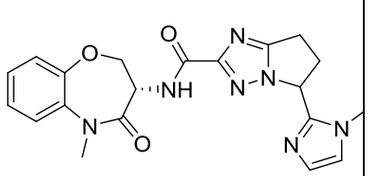
GH2	azolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		1H), 4,45 – 4,24 (m, 3H), 4,24 – 4,11 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,78 – 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,28 (m, 2H), 2,15 (pd, *J* = 6,8, 4,7 Hz, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 3H).	
Ejemplo 347 0,00491 **MÉTODO GH1**	 (5S)-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,01 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (ddd, *J* = 10,7, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,58 – 5,43 (m, 1H), 4,86 (dt, *J* = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,2, 10,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 3,16 – 2,96 (m, 3H), 2,84 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 3H).	414,1 4,60 min
Ejemplo 348 0,0138 MÉTODO G11	 (5S)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 10,4, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 9,4, 2,9, 1,8 Hz, 1H), 5,57 – 5,44 (m, 1H), 4,92 (dt, *J* = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 11,1, 10,2 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 3,15 – 2,97 (m, 4H), 2,83 – 2,71 (m,	418,1 4,34 min

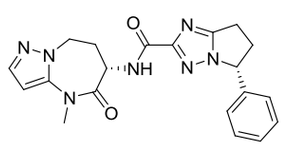
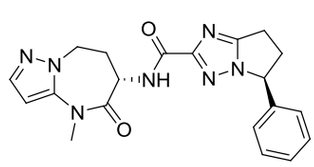
			1H).	
Ejemplo 349 0,0335 MÉTODO GH2	 5-etil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (ddd, *J* = 10,7, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,90 – 4,79 (m, 1H), 4,58 (ddd, *J* = 11,2, 10,1, 5,5 Hz, 1H), 4,46 (ddd, *J* = 10,1, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 3H), 2,37 – 2,31 (m, 1H), 2,30 (t, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,64 (m, 1H), 0,91 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 3H)	374,1 4,44 min
Ejemplo 350 0,0194 MÉTODO G11	 (5S)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 5,56 – 5,44 (m, 1H), 4,84 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,12 – 2,97 (m, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 1H).	396,1 4,86 min
Ejemplo 351 0.394 MÉTODO	 5-etil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,0, 0,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 2,1, 0,8 Hz, 1H),	344,2 3,87 min

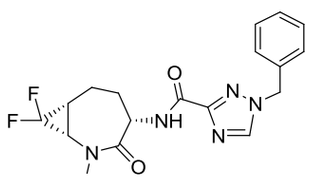
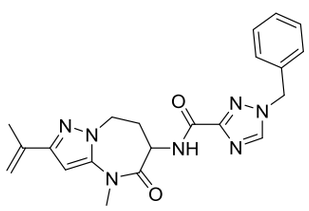
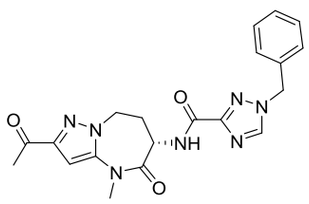
GH2	1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		4,43 – 4,12 (m, 4H), 3,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,94 – 2,76 (m, 3H), 2,69 – 2,54 (m, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 2H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 0,91 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 3H).	
Ejemplo 352 0,0969 **GH_chiral_1**	 (5S)-5-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,9, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 1H), 2,42 (dtd, J = 15,0, 8,7, 8,2, 4,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	388,2 5,12 min
Ejemplo 353 0,0498 **GH_chiral_2**	 (5S)-5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,14 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,77 – 2,56 (m, 2H), 2,46 – 2,30 (m, 2H),	358,2 4,17 min

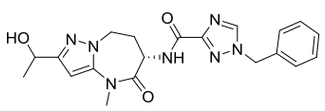
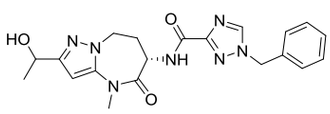
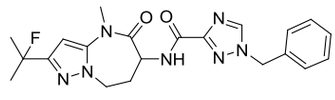
	-carboxamida		2,22 – 2,09 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	
Ejemplo 354 0,0045 **GH_chiral_1**	 (5R)-5-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 10,8, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 4,85 (dt, J = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,1, 10,1 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,33 – 2,28 (m, 3H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	388,2 5,14 min
Ejemplo 355 0,0521 MÉTODO GH2	 5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,37 (dd, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 3H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,56 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 7,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,93 –2,75 (m, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 0,91 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz,	356,1 4,28 min

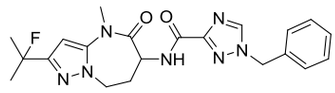
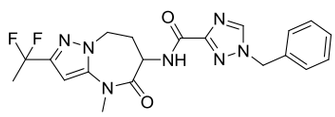
			3H).	
Ejemplo 356 0,00702 **MÉTODO GH3**	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-1-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,41 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,21 (p, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 4,93 (dt, *J* = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).	406,1 5,53 min
Ejemplo 357 0,0461 MÉTODO G11	 (5S)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,97 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 5,55 – 5,43 (m, 1H), 4,36 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 3H), 2,85 – 2,70 (m, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 1H).	416,1 4,30 min
Ejemplo 358 0,0090 **GH_chiral_3**	 (5S)-5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,46 – 4,33 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,92 – 2,76 (m, 3H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 1,88 (dtd, J = 14,9, 7,4,	356,1 4,47 min

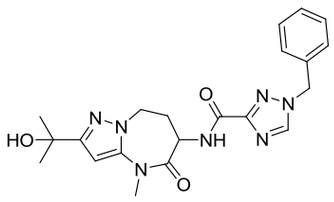
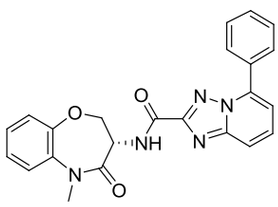
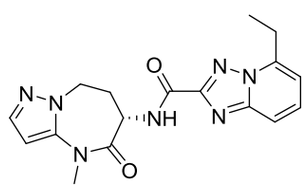
			5,1 Hz, 1H), 1,70 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	
Ejemplo 359 0.303 **GH_chiral_3**	 (5R)-5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,16 (m, 3H), 4,82 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,97 – 2,75 (m, 3H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 1,89 (ddd, J = 13,9, 7,4, 5,2 Hz, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	356,1 4,45 min
Ejemplo 360 0,0104 MÉTODO GH4 & MÉTODO GH3	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometilo)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,67 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 4,91 (dt, *J* = 10,9, 7,9 Hz, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).	407,1 4,84 min
Ejemplo 361 0.511 MÉTODO GH5 & MÉTODO GH2	 5-(1-metilimidazol-2-il)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,39 (dd, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 4H), 6,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,91 – 5,80 (m, 1H), 4,80 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,55	408,1 2,70

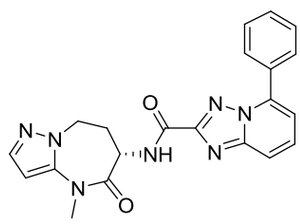
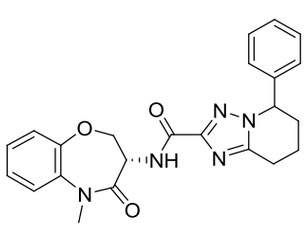
	1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		(ddd, *J* = 11,7, 9,9, 2,2 Hz, 1H), 4,39 (ddd, *J* = 9,9, 7,7, 4,4 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,19 – 2,95 (m, 4H).	
Ejemplo 362 0.896	 (5R)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,2, 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,32 –4,23 (m, 1H), 4,23 – 4,13 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,37 (td, J = 12,5, 6,6 Hz, 1H). TR de CLEM = 3,76 min, *m/z* = 392,2 $(M+H)^{+}$.	392,2 3,76 min
Ejemplo 363 0,0212	 (5S)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 2H), 4,24 –4,12 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,61 –	392,2 3,76 min

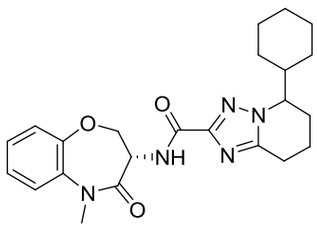
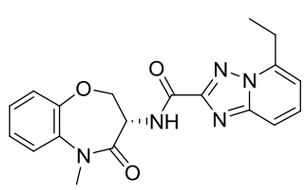
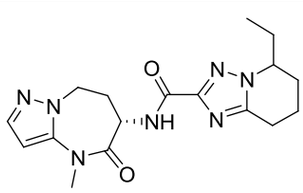
			2,52 (m, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 1H).	
Ejemplo 364 0.450 **Método CS1**	 1-bencil-N-[(1R,4S,7S)-8,8-difluoro-6-metil-5-oxo-6-azabiciclo[5.1.0]octan-4-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,30 – 1,10 (m, 1H).	376,2 4,26 min
Ejemplo 365 0,0311 **Método CS2**	 1-bencil-N-(2-isopropenyl-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,18 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,56 – 5,43 (m, 3H), 5,06 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 2H), 4,28 – 4,09 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,72 – 2,53 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H).	406,2 4,47 min
Ejemplo 366 0,0173 **Método CS3**	 (S)-N-(2-acetyl-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-bencil-1H-1,2,4-tr	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,48 (dd, J = 14,5, 7,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 3,26 (s, 3H),	408,2 3,84 min

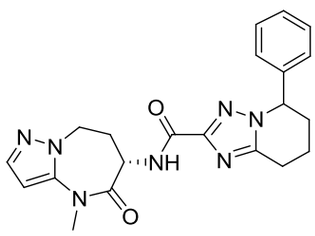
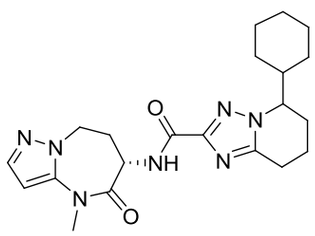
	iazol-3-carboxamida		2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,52 - 2,40 (m, 1H).	
Ejemplo 367 0.161 **Método CS4**	 1-bencil-N-((6S)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,69 – 4,58 (m, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,64 - 2,45 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,5 Hz, 3H).	410,2 3,44 min
Ejemplo 368 0.154 **Método CS4**	 1-bencil-N-((6S)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,72 – 4,61 (m, 1H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 3H).	410,2 3,48 min
Ejemplo 369		Un sólo estereoisóm	RMN ^{1}H (400 .33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s,	426,3

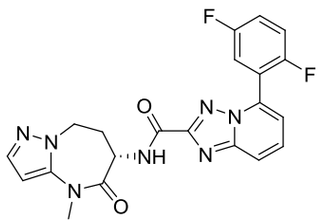
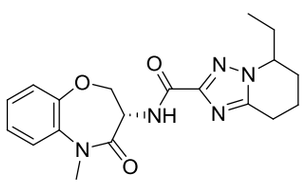
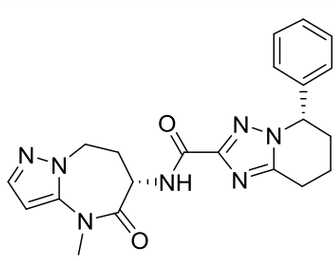
0.345 **Método CS5**	No dibujado, con asignación arbitraria, desconozco la estereoquímica absoluta 1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	ero desconocido	1H), 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,24 (m, 2H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 1,71 (d, 7,7 Hz, 3H), 1,66 (d, 7,7 Hz, 3H).	4,47 min
Ejemplo 370 0.555 **Método CS5**	 No dibujado, con asignación arbitraria, desconozco la estereoquímica absoluta 1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 1,71 (d, 7,7 Hz, 3H), 1,66 (d, 7,7 Hz, 3H).	426,3 4,47 min
Ejemplo 371 0.100 **Método CS6**	 1-bencil-N-[2-(1,1-difluoroetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,45 – 4,19 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,71 – 2,54 (m, 1H), 2,51 – 2,36 (m, 1H), 2,00 (t, J = 18,8 Hz, 3H).	430,2 4,55 min

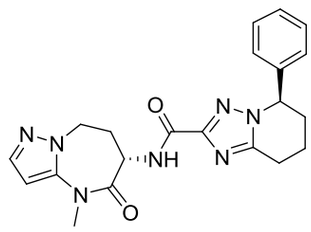
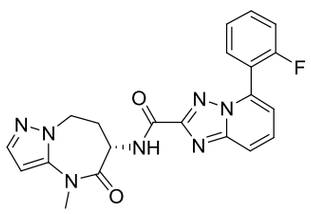
Ejemplo 372 0.488 **Método CS7**	 1-bencil-N-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400,33 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,60 (ddd, J = 20,6, 7,8, 5,2 Hz, 1H), 2,34 (td, J = 12,6, 6,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	406,2 3,56 min
Ejemplo 373 0,0043 **MÉTODO GZ1**	 5-etil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 3H), 7,88 (m, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 3H), 7,50 (ddd, *J* = 14,5, 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,41 – 7,22 (m, 3H), 4,90 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H)	414,1 5,10 min
Ejemplo 374 0.269 **MÉTODO GZ10**	 5-etil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	%: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (cd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,33 (m, 2H), 4,23 (ddd, *J* = 14,5, 12,6,	354,2 3,51 min

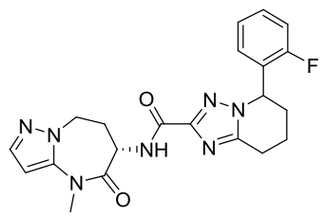
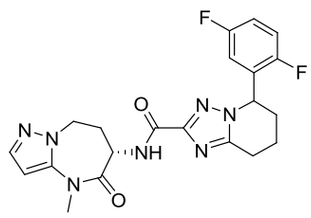
			6,6 Hz, 1H), 3,45 – 3,23 (m, 3H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 2,67 (tt, *J* = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 2,44 (td, *J* = 12,3, 6,5 Hz, 1H), 1,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H)	
Ejemplo 375 0,0280 Método GZ1	 N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,04 – 7,83 (m, 4H), 7,65 – 7,54 (m, 3H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 2H), 4,22 (ddd, *J* = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,39 – 3,19 (m, 3H), 2,76 – 2,59 (m, 1H), 2,42 (m, 1H)	402,1 4,12 min
Ejemplo 376 0,0423 **MÉTODO GZ2**	 5-fenil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,57 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,80 (dtd, *J* = 11,6, 7,8, 2,3 Hz, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 8,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,17 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 2H)	418,2 4,87 min

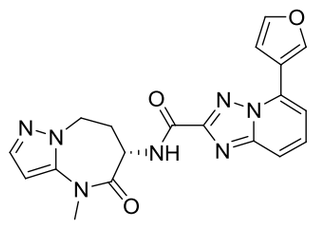
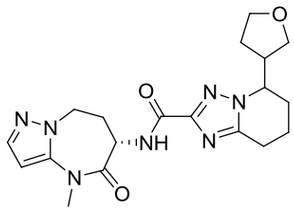
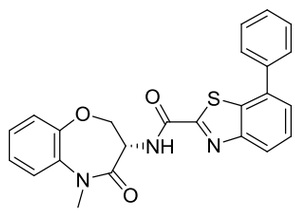
Ejemplo 377 0,0108 **MÉTODO GZ3**	 5-ciclohexil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dtd, *J* = 11,2, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 17,1, 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,14 (dt, *J* = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 3,42 – 3,23 (m, 3H), 2,94 – 2,72 (m, 2H), 2,26 (ms, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,90 – 1,57 (m, 6H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,11 (m, 5H)	424,2 5,60 min
Ejemplo 378 0,00668 Método GZ10	 5-etil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 – 7,71 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,17 (m, 4H), 4,91 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,32 – 3,12 (m, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H)	366,1 4,57 min
Ejemplo 379 0.374 Método GZ2	 5-etil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (dd, *J* = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,12 (m, 3H), 3,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,94 –	358,2 3,50 min

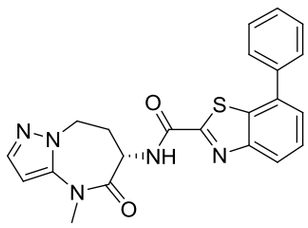
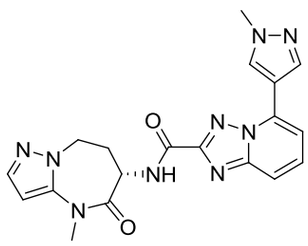
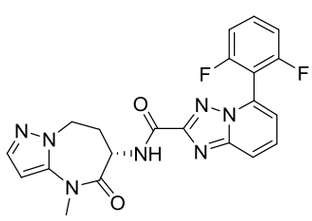
	6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		2,74 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,37 (dt, *J* = 13,3, 8,2 Hz, 1H), 2,20 – 1,91 (m, 3H), 1,87 – 1,65 (m, 4H), 1,24 (s, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)	
Ejemplo 380 0.154 Método GZ2	 5-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 3H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,33 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,26 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,11 – 2,87 (m, 2H), 2,57 (ddt, *J* = 12,5, 8,2, 4,3 Hz, 1H), 2,37 (tq, *J* = 11,8, 5,6 Hz, 2H), 2,05 (ddd, *J* = 14,6, 7,5, 4,8 Hz, 1H), 1,86 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H)	No LC/EM en SMDI
Ejemplo 381 0.282 Método GZ3	 5-ciclohexil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 – 8,35 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,68 (s, 10H), 1,43 (m, 2H), 1,24 (s, 4H), 1,12 (m, 4H)	412,2 4,71 min

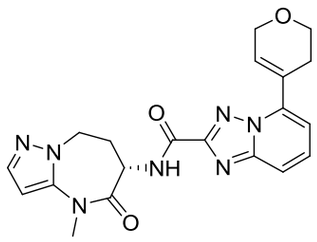
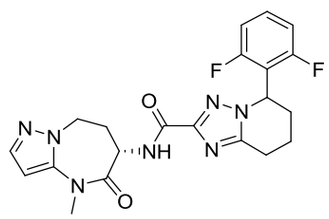
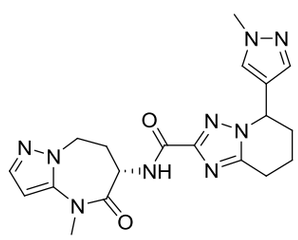
Ejemplo 382 0,0131 Método GZ1	 5-(2,5-difluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 9,0, 7,1 Hz, 1H), 7,71 (tt, *J* = 6,1, 2,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 4H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 2H), 4,21 (ddd, *J* = 14,4, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,76 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (m, 1H)	438,1 4,26 min
Ejemplo 383 0,0295 Método GZ2	 5-etil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dtd, *J* = 11,5, 7,8, 2,0 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J* = 11,4, 9,7 Hz, 1H), 4,41 (ddd, *J* = 9,5, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 2H), 2,18 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,65 (m, 3H), 0,91 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 3H)	370,2 4,52 min
Ejemplo 384 2,1 Método GZ2	 (S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-piraz		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 3H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 5,8 Hz,	406,2 4,001 min

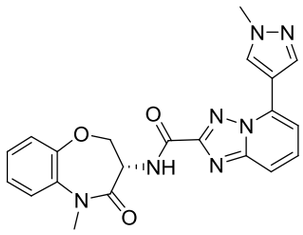
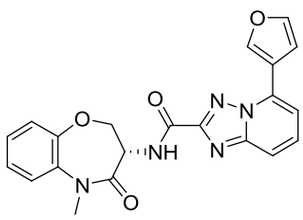
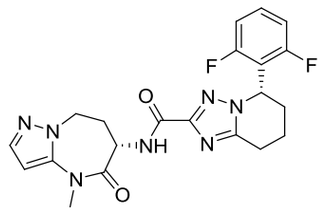
	olo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,57 (ddd, *J* = 12,9, 8,0, 5,0 Hz, 1H), 2,37 (tq, *J* = 12,4, 5,9 Hz, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,86 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H)	
Ejemplo 385 0,0244 Método GZ2	 rac-(5R)-5-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 2H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,00 (qt, *J* = 17,2, 6,3 Hz, 2H), 2,56 (ddd, *J* = 12,9, 8,0, 5,0 Hz, 1H), 2,43 – 2,32 (m, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,87 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H)	406,2 4,00 min
Ejemplo 386 0,0148 Método GZ1	 5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,07 – 7,85 (m, 2H), 7,80 – 7,62 (m, 2H), 7,52 – 7,32 (m, 4H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,28 (m, 2H), 4,21 (ddd, *J* = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,65 (tt, *J* = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 2,41 (td, *J* = 12,4, 6,4 Hz, 1H)	420,1 4,19 min

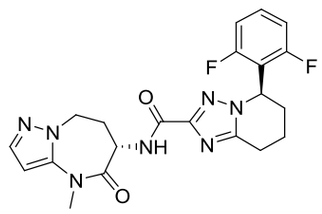
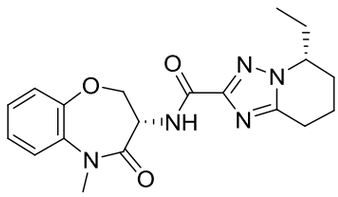
Ejemplo 387 0,10 Método GZ2	 5-(2-fluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dtd, *J* = 11,5, 7,8, 2,0 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J* = 11,4, 9,7 Hz, 1H), 4,41 (ddd, *J* = 9,5, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 2H), 2,18 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,65 (m, 3H), 0,91 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 3H)	424,2 4,13 min
Ejemplo 388 0.124 Método GZ2	 5-(2,5-difluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (dd, *J* = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 2H), 6,93 (dt, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 6,33 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,66 (m, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,35 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,24 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 3,08 – 2,87 (m, 2H), 2,57 (ddt, *J* = 16,7, 8,6, 3,8 Hz, 1H), 2,38 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 2H), 2,09 (q, *J* = 11,1, 10,3 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H)	442,2 4,19 min

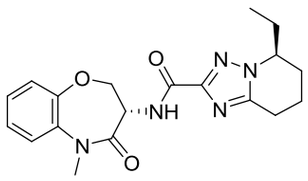
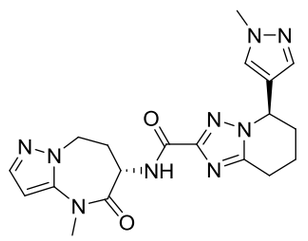
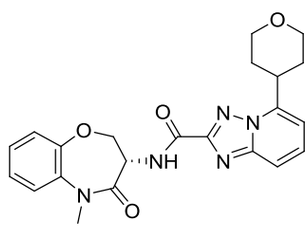
Ejemplo 389 0,0735 **MÉTODO GZ14**	 5-(3-furil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 2H), 4,24 (ddd, *J* = 14,4, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,76 – 2,50 (m, 2H)	392,1 3,95 min
Ejemplo 390 3 Método GZ2	 N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-tetrahidrofurano-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	SIN RMN debido solo a 0,8 mg finales. La RMN se confirmó en la etapa previa .	400,2 3,21 min
Ejemplo 391 0,0658 **MÉTODO GZ9**	 7-fenil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1,3-benzotiazole-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 4H), 7,62 – 7,45 (m, 4H), 7,30 (dddd, *J* = 23,0, 15,6, 7,5, 1,9 Hz, 3H), 4,89 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,75 (dd, *J* = 11,6, 9,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 9,8, 7,6 Hz, 1H), 3,33	430,1 6,75 min

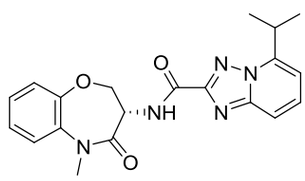
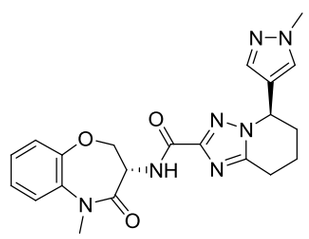
			(s, 3H)	
Ejemplo 392 0,0963 Método GZ9	 7-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,3-benzotiazole-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,83 – 7,67 (m, 4H), 7,62 – 7,45 (m, 4H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,47 – 4,17 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,65 (m, 2H)	418,1 5,70 min
Ejemplo 393 0.463 Método GZ14	 N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5-(1-metilpirazol-4-il)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 2H), 4,24 (ddd, *J* = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H)	406,2 3,49 min
Ejemplo 394 0,00604 Método GZ13	 5-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 9,0, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (tt, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,14 (m, 3H), 3,26 (s, 3H),	438,2 4,29 min

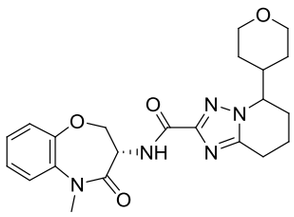
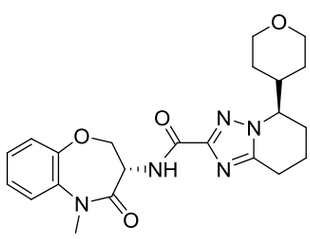
			2,64 (tt, *J* = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H)	
Ejemplo 395 0.104 Método GZ14	 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	NO NMR	408,2 3,61 min
Ejemplo 396 0.152 Método GZ2	 5-(2,6-difluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dd, *J* = 20,1, 7,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,32 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 4,41 – 4,10 (m, 3H), 3,23 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,09 – 2,85 (m, 2H), 2,64 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,29 (m, 2H), 2,20 – 1,97 (m, 3H)	442,2 4,25 min
Ejemplo 397 0.709 Método GZ2	 5-(1-metilpirazol-4-il)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 – 8,38 (m, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,42 – 4,12 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (d, *J* = 2,8 Hz,	410,2 3,11 min

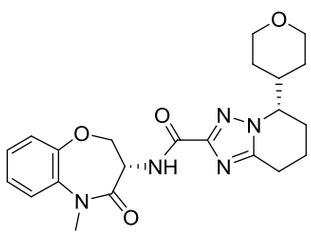
	tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		3H), 3,02 – 2,83 (m, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 1H), 2,43 – 2,24 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,93 (m, 2H)	
Ejemplo 398 0.036 Método GZ14	 5-(1-metilpirazol-4-il)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 – 8,90 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,88 – 7,73 (m, 3H), 7,55 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,21 (m, 3H), 4,96 (dt, *J* = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,35 (s, 3H)	418,2 4,29 min
Ejemplo 399 0,0045 Método GZ14	 5-(3-furil)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,95 – 7,81 (m, 3H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 4,99 (dt, *J* = 11,8, 7,9 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H)	404,1 4,93 min
Ejemplo 400 0.834 GZ_chiral_1	 rac-(5S)-5-(2,6-difluorofe	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J*	442,2 4,22 min

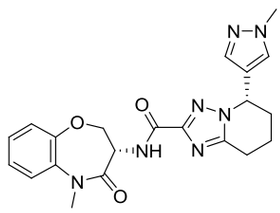
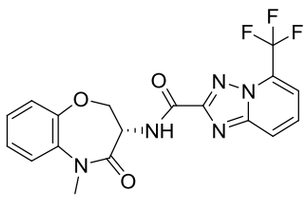
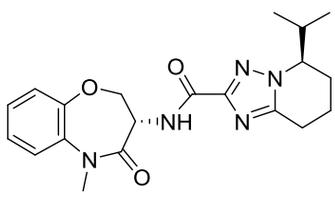
	nil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		= 9,3, 5,5 Hz, 1H), 4,41 – 4,10 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,09 – 2,86 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,21 – 1,94 (m, 3H)	
Ejemplo 401 0,0879 GZ_chiral_1	 rac-(5R)-5-(2,6-difluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 4,41 – 4,11 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,12 – 2,87 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,20 – 1,98 (m, 3H)	442,2 4,23 min
Ejemplo 402 0,0087 GZ_chiral_2	 rac-(5R)-5-etil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 4,82 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,85 (q, *J* = 6,9, 6,0 Hz, 2H), 2,18 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,65 (m, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)	370,1 4,72 min

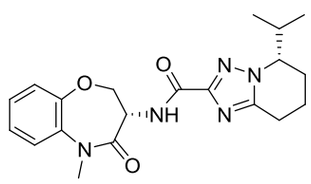
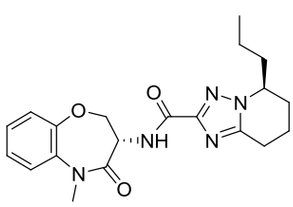
Ejemplo 403 0,0819 GZ_chiral_2	 rac-(5S)-5-etil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 4,18 (dt, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,34 (s,3H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,98 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,86 – 1,66 (m, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H)	370,1 4,70 min
Ejemplo 404 0.318 GZ_chiral_3	 rac-(5R)-5-(1-metilpirazol-4-il)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,42 – 4,12 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (td, *J* = 6,3, 3,2 Hz, 2H), 2,43 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,82 (m, 2H)	410,2 3,16 min
Ejemplo 405 0,0356 **MÉTODO GZ4**	 N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,13 (m, 5H), 4,91 (dt, *J*	422,1 4,37 min

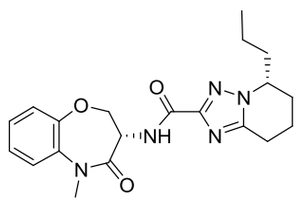
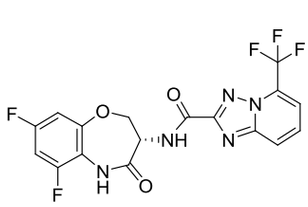
	2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-tetrahidropiran-4-il-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		= 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,73 (tt, *J* = 11,9, 3,6 Hz, 1H), 3,57 (td, *J* = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,89 – 1,72 (m, 2H)	
Ejemplo 406 0,00472 Método GZ11	 5-isopropil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,23 – 7,21 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,76 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,38 (dd, *J* = 6,9, 0,9 Hz, 6H)	380,1 5,13 min
Ejemplo 407 0,0549	 rac-(5R)-5-(1-metilpirazol-4-il)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 4H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (td, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 8,6, 5,2, 3,3 Hz, 1H), 2,12 (dtd, *J*	422,1 3,91 min

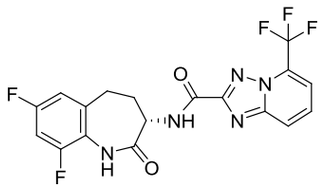
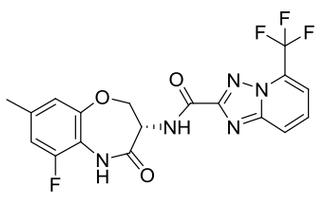
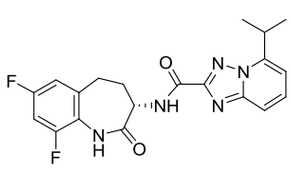
			= 14,0, 7,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H)	
Ejemplo 408 0.147	 N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-tetrahidropiran-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (dd, *J* = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 16,0, 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,19 (dt, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 3,42 – 3,17 (m, 4H), 2,84 (dtt, *J* = 21,9, 13,8, 5,0 Hz, 2H), 2,45 (m,1H), 2,02 (dh, *J* = 12,7, 7,2 Hz, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,40 (dqd, *J* = 16,1, 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H)	426,2 4,20 min
Ejemplo 409 0.565	 rac-(5R)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-tetrahidropiran-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (dd, *J* = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 16,0, 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,19 (dt, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 3,42 – 3,17 (m, 4H),	426,2 4,18 min

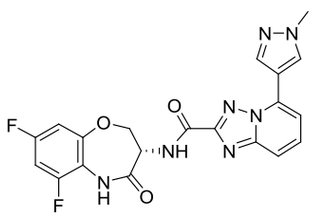
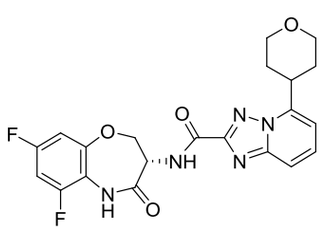
			2,84 (dtt, *J* = 21,9, 13,8, 5,0 Hz, 2H), 2,45 (m,1H), 2,02 (dh, *J* = 12,7, 7,2 Hz, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,40 (dqd, *J* = 16,1, 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H).	
Ejemplo 410 0.121	 rac-(5S)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-tetrahidropiran-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (dd, *J* = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,57 (ddd, *J* = 16,0, 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,19 (dt, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 3,42 – 3,17 (m, 4H), 2,84 (dtt, *J* = 21,9, 13,8, 5,0 Hz, 2H), 2,45 (m,1H), 2,02 (dh, *J* = 12,7, 7,2 Hz, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,40 (dqd, *J* = 16,1, 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H)	426,2 4,20 min

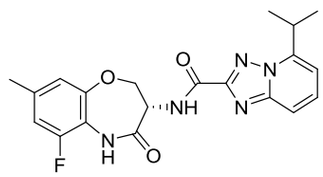
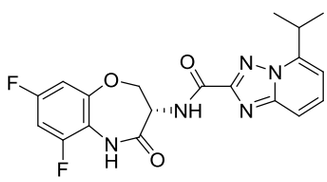
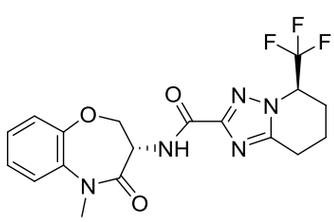
Ejemplo 411 6,5	 rac-(5S)-5-(1-metilpirazol-4-il)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 4H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (td, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 8,6, 5,2, 3,3 Hz, 1H), 2,12 (dtd, *J* = 14,0, 7,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H)	422,1 3,89 min
Ejemplo 412 0,0195 **MÉTODO GZ5**	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dddd, *J* = 21,7, 14,5, 7,4, 2,0 Hz, 3H), 4,92 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H)	406 4,90 min
Ejemplo 413 0.227 Método	 (R)-5-isopropil-N-((S)-5-m		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,19	384,2 5,026 min

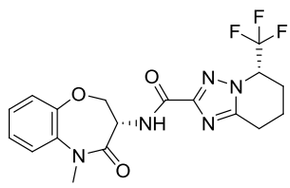
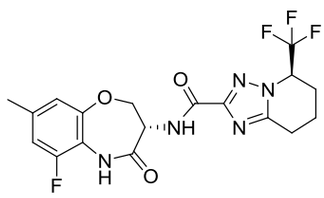
GZ2	etil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		(m, 4H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (td, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 8,6, 5,2, 3,3 Hz, 1H), 2,12 (dtd, *J* = 14,0, 7,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H)	
Ejemplo 414 0,0136 Método GZ2	 rac-(5S)-5-isopropil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,84 (q, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 2H), 2,19 – 1,91 (m, 3H), 1,85 – 1,57 (m, 3H), 1,48 – 1,29 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	384,2 5,03 min
Ejemplo 415 0,0126 Método GZ2	 rac-(5S)-5-propil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il	Un sólo estereoisómero desconocido	: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 4H), 5,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,55	384,2 5,12 min

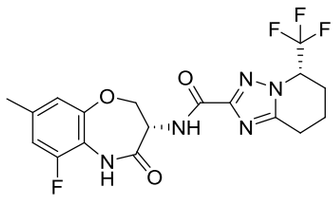
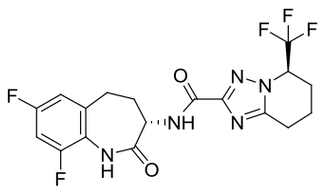
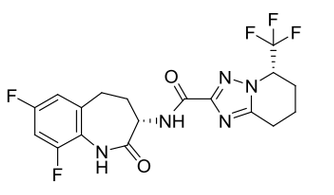
	]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		(dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (td, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 8,6, 5,2, 3,3 Hz, 1H), 2,12 (dtd, *J* = 14,0, 7,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 2H)	
Ejemplo 416 0,00463 Método GZ2	 rac-(5R)-5-propil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 4,83 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,84 (q, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 2H), 2,19 – 1,91 (m, 3H), 1,85 – 1,57 (m, 3H), 1,48 – 1,29 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	384,2 5,14 min
Ejemplo 417 0,0365 Método GZ5	 N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 10,4, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 5,00 (dt, *J* = 10,9, 7,3 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J*	428 4,72 min

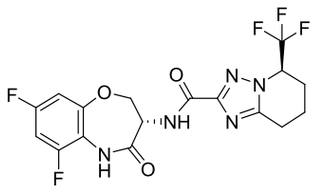
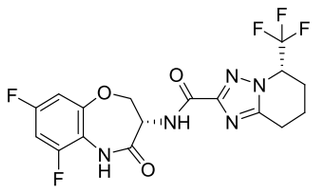
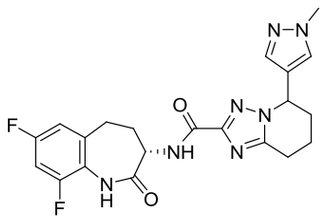
			= 10,2, 7,1 Hz, 1H)	
Ejemplo 418 0,0343 Método GZ5	 N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 2H), 7,29 (ddd, *J* = 10,0, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 4,43 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,37 – 3,22 (m, 3H), 2,87 – 2,74 (m, 2H), 2,39 – 2,25 (m, 1H)	426 4,69 min
Ejemplo 419 0,0094 Método GZ5	 N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,94 (dt, *J* = 11,0, 7,4 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 10,2, 7,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H)	424,1 4,98 min
Ejemplo 420 0,00471 Método GZ12	 5-isopropil-N-[rac-(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,63 (dd, *J* = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 7,85 – 7,68 (m, 3H), 7,29 (ddd, *J* = 10,2, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 (ddt, *J* = 11,0, 8,7, 1,9 Hz, 3H), 4,43 (dt, *J* = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 3,77 (h, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,39	400,1 4,92 min

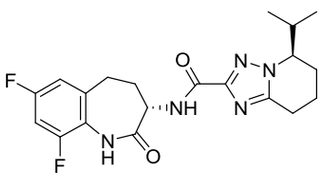
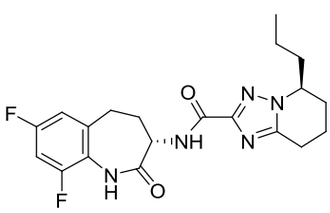
			– 3,25 (m, 1H), 2,83 (dd, *J* = 11,1, 5,5 Hz, 2H), 2,30 (ddt, *J* = 12,4, 9,3, 4,0 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)	
Ejemplo 421 0,0159 Método GZ15	 5-(1-metilpirazol-4-il)-N-[rac-(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (s, 2H), 8,96 – 8,89 (m, 4H), 8,53 (s, 2H), 7,88 – 7,73 (m, 6H), 7,26 (ddd, J = 10,3, 9,0, 2,9 Hz, 2H), 7,07 (dt, J = 9,1, 2,2 Hz, 2H), 5,02 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 2H), 4,78 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 10,2, 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 6H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 2,47 (s, 1H)	440,1 4,31 min
Ejemplo 422 0,0274 Método GZ16	 N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-tetrahidropiran-4-il-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,06 (dt, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,99 (dt, J = 11,0, 7,3 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,74 (tt, J = 11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,58 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,82 (qt, J = 12,4, 4,6 Hz, 2H)	444,1 4,44 min

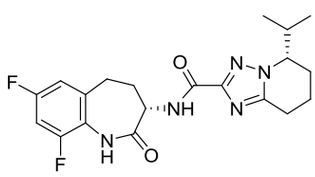
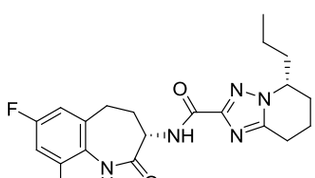
Ejemplo 423 0,0034 Método GZ12	 N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 7,8, 2,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,70 (m, 2H), 7,21 (dt, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,94 (dt, J = 11,2, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,54 (ddd, J = 9,3, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H)	398,1 5,21 min
Ejemplo 424 0,0030 Método GZ12	 N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,70 (m, 2H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (dt, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 5,05 – 4,93 (m, 1H), 4,71 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,59 (ddd, J = 10,2, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,38 – 3,23 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H)	402,1 5,01 min
Ejemplo 425 0.471 Método GZ2	 (R)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-(triflu		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 5,41 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,61	410,1 4,760 min

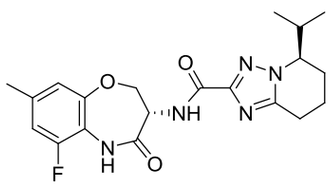
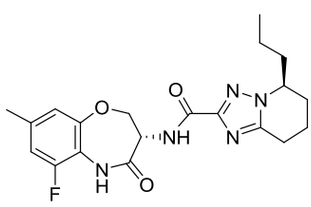
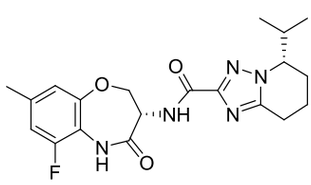
	orometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		(dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,42 – 3,18 (m, 3H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,39 – 2,15 (m, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 2H)	
Ejemplo 426 0,0137 Método GZ2	 rac-(5S)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 5,41 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,42 – 3,18 (m, 3H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,39 – 2,15 (m, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 2H)	410,1 4,81 min
Ejemplo 427 0.210 Método GZ2	 (5R)-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 7,2 Hz, 1H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,30 (m, 5H), 1,96 (h, J = 6,7 Hz, 2H)	428,1 4,44 min

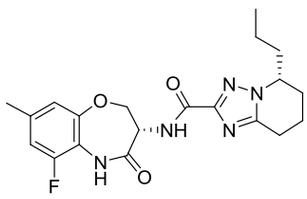
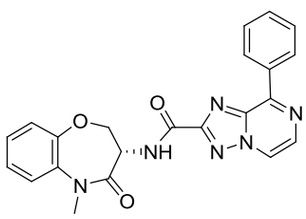
Ejemplo 428 0,00814 Método GZ2	 (5S)-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,1, 7,2 Hz, 1H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,30 (m, 5H), 1,96 (h, J = 6,7 Hz, 2H)	428,1 4,50 min
Ejemplo 429 0.213 **Método GZ2**	 (5R)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,2, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 5,40 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,06 – 2,71 (m, 4H), 2,50 – 2,15 (m, 4H), 1,94 (m, 2H)	430,1 4,16 min
Ejemplo 430 0,0210 **Método GZ2**	 (5S)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,2, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 5,40 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 3,06 – 2,71 (m, 4H), 2,50 – 2,15 (m, 4H), 1,94 (m, 2H)	430,1 4,22 min

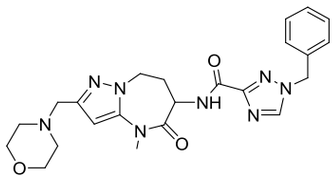
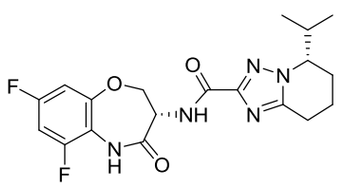
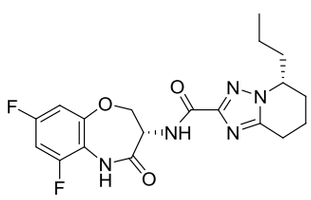
Ejemplo 431 0.434 Método GZ2	 (5R)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,3, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 5,42 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H) , 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,40 – 2,16 (m, 2H), 1,96 (h, J = 6,6 Hz, 2H)	432,1 4,24 min
Ejemplo 432 0,0127 Método GZ2	 (5S)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,3, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 5,42 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H) , 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,40 – 2,16 (m, 2H), 1,96 (h, J = 6,6 Hz, 2H)	432,1 4,29 min
Ejemplo 433 0.143 Método GZ2	 5-(1-metilpirazol-4-il)-N-[rac-(3S)-7,9-difluoro-2-oxo	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (td, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz,	442,1 3,85 min

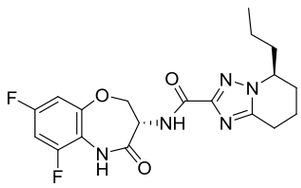
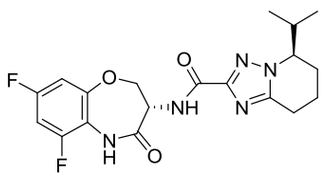
	-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		1H), 5,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,92 (dt, J = 10,0, 5,4 Hz, 2H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,33 – 2,17 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (dd, J = 20,0, 10,3 Hz, 2H)	
Ejemplo 434 0.174 Método GZ2	 (5R)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 4,4 Hz, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,72 (dtd, J = 59,4, 7,0, 6,5, 4,0 Hz, 5H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 10,7, 8,2, 5,2 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	404,1 4,72 min
Ejemplo 435 0,0252 Método GZ2	 (5S)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-propil-	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,93	404,1 4,85 min

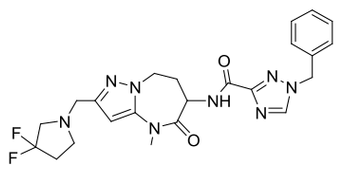
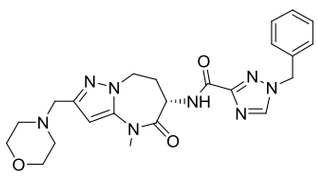
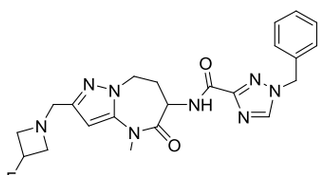
	5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		– 2,71 (m, 4H), 2,50 – 2,36 (m, 1H), 2,30 – 1,91 (m, 4H), 1,86 – 1,57 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	
Ejemplo 436 0,0203 Método GZ2	 (5S)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 4,4 Hz, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,72 (dtd, J = 59,4, 7,0, 6,5, 4,0 Hz, 5H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 10,7, 8,2, 5,2 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	404,1 4,78 min
Ejemplo 437 0,00843 Método GZ2	 (5R)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 10,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,93 – 2,71 (m, 4H), 2,50 – 2,36 (m, 1H), 2,30 – 1,91 (m, 4H), 1,86 – 1,57 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz,	404,1 4,88 min

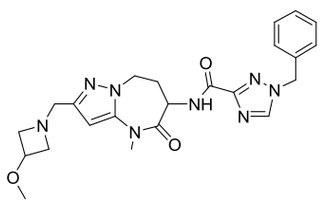
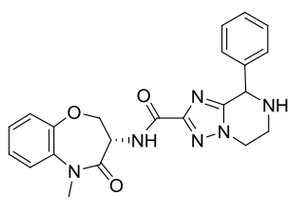
			3H)	
Ejemplo 438 0.150 Método GZ2	 (5R)-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,79 (ddd, J = 17,7, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 10,8, 8,5, 5,7 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	402,1 4,94 min
Ejemplo 439 0,00662 Método GZ2	 (5S)-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	NO NMR	402,1 5,05 min
Ejemplo 440 0,00346 Método GZ2	 (5S)-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,59	402,1 4,91 min

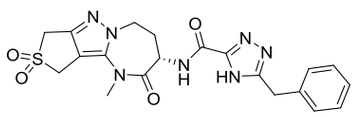
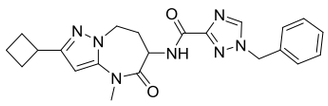
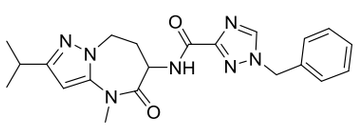
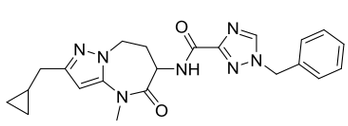
	1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		(t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,79 (ddd, J = 17,7, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 10,8, 8,5, 5,7 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	
Ejemplo 441 0,00929 Método GZ2	 (5R)-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	NO NMR	402,1 5,08 min
Ejemplo 442 0,00783 Método GZ5	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-fenil-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 – 9,03 (m, 2H), 8,84 – 8,75 (m, 2H), 8,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 3H), 4,98 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H)	415,1 5,04 min

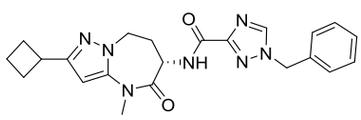
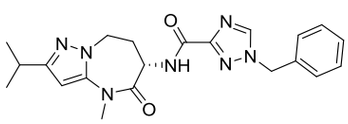
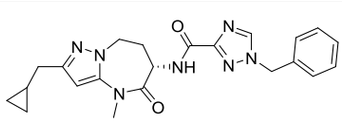
Ejemplo 443 0.299 **MÉTODO GZ7**	 1-bencil-N-[4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,14 (ddd, *J* = 14,5, 12,5, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,48 – 3,32 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,29 (m, 5H)	465,2 2,56 min
Ejemplo 444 0,00467 Método GZ2	 (5S)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,4, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,79 (td, J = 12,3, 10,8, 5,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	406,1 4,60 min
Ejemplo 445 0,00347 Método		Un sólo estereoisómero desconocido	NO NMR	406,1 4,68 min

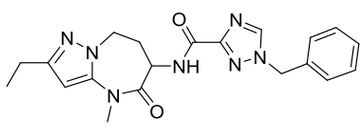
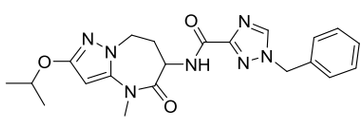
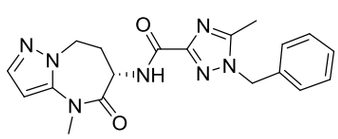
GZ2	(5R)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida			
Ejemplo 446 0,00706 Método GZ2	 (5S)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	NO NMR	406,1 4,68 min
Ejemplo 447 0.207 Método GZ2	 (5R)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,4, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,79 (td, J = 12,3, 10,8, 5,0 Hz, 1H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	406,1 4,58 min

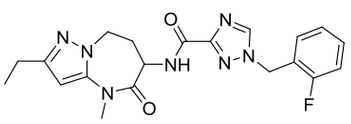
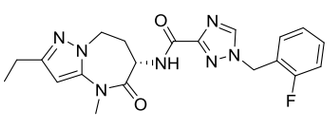
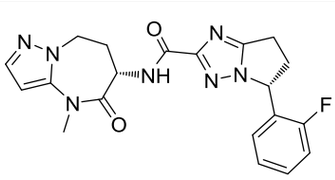
Ejemplo 448 0.214 **MÉTODO GZ8**	 1-bencil-N-[2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (qd, J = 7,9, 2,4 Hz, 2H), 4,15 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (q, J = 13,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,43 – 2,10 (m, 3H)	485,2 2,88 min
Ejemplo 449 0.115 Método GZ8	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,14 (ddd, J = 14,5, 12,5, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,48 – 3,32 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,29 (m, 5H).	465,2 2,55 min
Ejemplo 450 0.355 Método GZ8	 1-bencil-N-[2-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxami	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26 – 4,98 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,14 (ddd, J = 14,4, 12,5, 6,6 Hz, 1H), 3,67 –	453,2 2,58 min

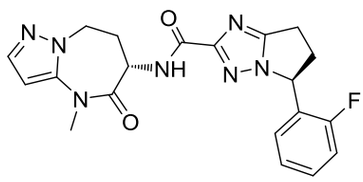
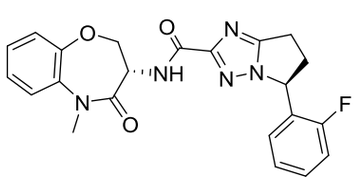
	da		3,44 (m, 5H), 3,26 – 3,12 (m, 6H), 2,58 (tt, *J* = 13,5, 8,5 Hz, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H)	
Ejemplo 451 0.444 Método GZ8	 1-bencil-N-[2-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,29 (ddd, J = 15,8, 8,1, 2,4 Hz, 2H), 4,13 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,94 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,48 (dt, J = 21,7, 13,2 Hz, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 12,7, 8,0, 4,9 Hz, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H)	465,2 2,66 min
Ejemplo 452 0.206 **MÉTODO GZ6**	 8-fenil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,11 (m, 9H), 5,20 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 – 4,75 (m, 1H), 4,56 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 6,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,37 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 4H)	419,1 3,26 min

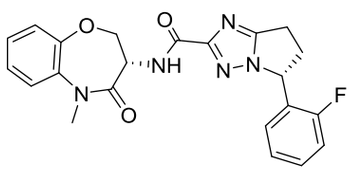
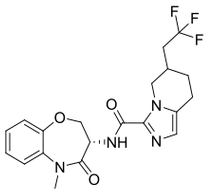
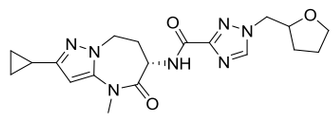
Ejemplo 453 0.301 Método AA	 (S)-5-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-thieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (bs, 1H), 7,40 – 7,17 (m, 5H), 4,56 – 4,33 (m, 6H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H).	456,1 3,40 min
Ejemplo 454 0.046 Método Z	 1-bencil-N-(2-ciclobutil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,39 – 2,06 (m, 5H), 2,02 – 1,76 (m, 3H).	420,2 4,58 min
Ejemplo 455 0.060 Método Z	 1-bencil-N-(2-isopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,20 – 4,03 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,40 – 2,24 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)	408,2 4,42 min
Ejemplo 456 0.051	 1-bencil-N-(2-(ciclopropil		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 5H),	420,2 4,51 min

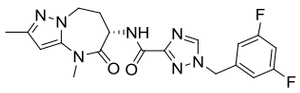
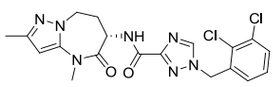
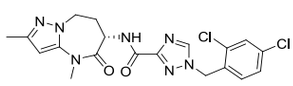
Método Z	metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37 – 4,04 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,47 – 2,29 (m, 4H), 1,06 – 0,89 (m, 1H), 0,52 – 0,41 (m, 2H), 0,24 – 0,10 (m, 2H).	
Ejemplo 457 Método Z	 (S)-1-bencil-N-(2-ciclobutil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,39 – 2,06 (m, 5H), 2,02 – 1,76 (m, 3H).	420,2 4,60 min
Ejemplo 458 0.010 Método Z	 (S)-1-bencil-N-(2-isopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,18 – 4,03 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 1,21 (dd, *J* = 6,9, 4,4 Hz, 6H).	408,2 4,45 min
Ejemplo 459 0.007 Método Z	 (S)-1-bencil-N-(2-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,22 (m, 5H), 6,22 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,22 (m, 2H),	420,2 4,53 min

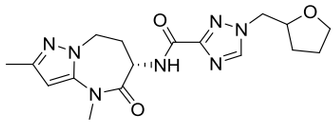
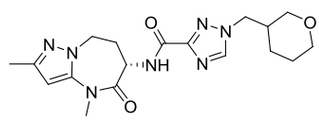
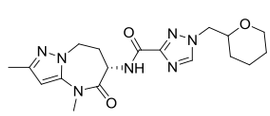
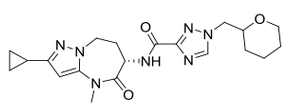
	lo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		4,20 – 4,04 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,43 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 1,03 – 0,93 (m, 1H), 0,52 – 0,42 (m, 2H), 0,25 – 0,12 (m, 2H).	
Ejemplo 460 0.041 Método Z	 1-bencil-N-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 4,15 – 4,04 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,62 – 2,51 (m, 3H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	394,2 4,14 min
Ejemplo 461 0.050 Método Z	 1-bencil-N-(2-isopropoxi-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 5,79 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,68 (hepta, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).	424,2 4,44 min
Ejemplo 462 0.033	 (S)-1-bencil-5-metil-N-(4-		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,30	380,2 3,78 min

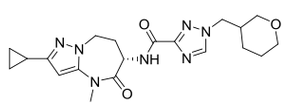
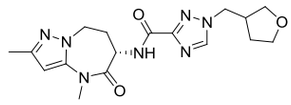
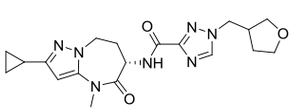
Método B	metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		(m, 3H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,44 – 4,12 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 1H).	
Ejemplo 463 0.045 Método Z	 N-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,15 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,39 – 4,22 (m, 2H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 3H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	412,2 4,27 min
Ejemplo 464 0.014 Método Z	 (*S*)-*N*-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1.3]diazepin-6-il)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,18 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,19 – 4,03 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,70 – 2,50 (m, 3H), 2,41 – 2,21 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	412,2 4,16 min
Ejemplo 465 0.009 MÉTODO G11	 (R)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tet		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,30 –7,20 (m, 3H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz,	410,2 3,90 min

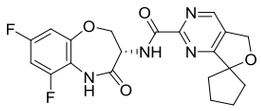
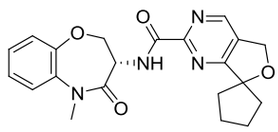
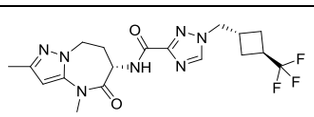
	rahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		1H), 5,77 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,42 – 4,09 (m, 3H), 3,28 – 3,17 (m, 4H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,27 (m, 1H).	
Ejemplo 466 0.803 MÉTODO G11	 (S)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,43 – 4,09 (m, 3H), 3,29 – 3,17 (m, 4H), 3,11 – 2,99 (m, 2H), 2,71 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,28 (m, 1H).	410,2 3,90 min
Ejemplo 467 0.057 MÉTODO G11	 (S)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H, NH), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 6H), 5,78 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27 – 3,18 (m, 1H), 3,16 – 2,95 (m, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 1H).	422,2 4,90 min

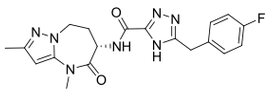
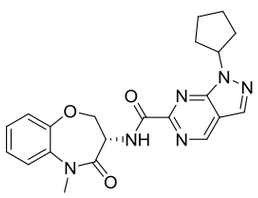
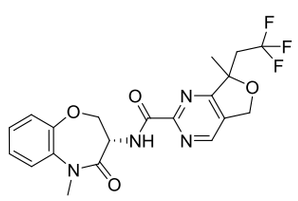
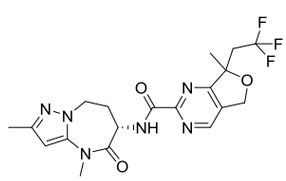
Ejemplo 468 0.004 MÉTODO G11	 (R)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H, NH), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,35 – 7,19 (m, 6H), 5,78 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,68 – 2,56 (m, 1H).	422,2 4,94 min
Ejemplo 469 1 WX Método 135	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 2H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,95 – 4,90 (m, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 3,85 – 3,83 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,80 – 2,78 (m, 1H), 2,35 – 2,30 (m, 3H), 2,08 – 2,05 (m, 1H), 1,62 – 1,60 (m, 1H).	R_T = 2,52 min, m/z = 423,1
Ejemplo 470 2,4 WX Método 001	 N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-car	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 5H), 3,84 – 3,74 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,87 – 2,85 (m, 1H),2,27 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,23 (m, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 3H), 1,83 –	R_T = 0,700 min, *m/z* = 400,1.

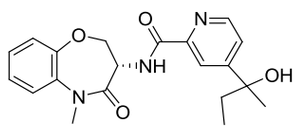
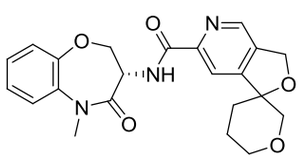
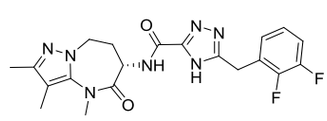
	boxamida		1,81 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,73 (m, 2H).	
Ejemplo 471 0.021 WX Método 001	 1-[(3,5-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,61 (s, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,2 – 4,27 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,28 – 2,21 (m, 4H).	R_T = 0,756 min, m/z = 416,1
Ejemplo 472 0,0051 WX Método 001	 1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,22 – 7,20 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,29 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 4H).	R_T = 0,791 min, m/z = 448,1
Ejemplo 473 0,0078 WX Método 001	 1-[(2,4-diclorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 4,17 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 0,92 – 0,91 (m, 2H), 0,77 – 0,71 (m, 2H).	R_T = 0,831 min, m/z = 474,1

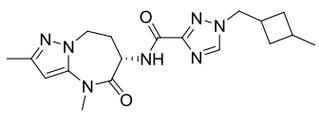
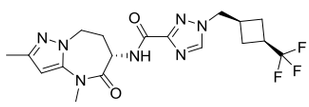
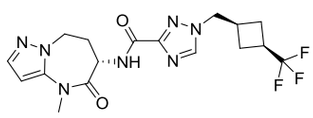
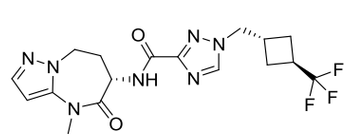
Ejemplo 474 1,3 WX Método 001	 N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 1H), 4,41 – 4,18 (m, 5H), 3,83 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 4H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 1H).	R_T = 1,114 min, m/z = 374,2.
Ejemplo 475 0,36 WX Método 001	 N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,48 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,53 – 4,51(m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 4H), 3,76 – 3,74 (m, 2H), 3,48 – 3,46 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,31 – 3,25 (m, 1H), 2,85 – 2,83 (m, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 5H), 1,73 – 1,70 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,34 – 1,31 (m, 1H).	R_T = 1,176 min, m/z = 388,1.
Ejemplo 476 0,31 WX Método 001	 N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,37 – 4,17 (m, 4H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 4H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,26 (s, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,67 – 1,65 (m, 1H), 1,61 – 1,46 (m, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 1H)	R_T = 1,298 min, m/z = 388,2.
Ejemplo 477 0,29	 N-(6S)-2-ciclopropil-4-me	Mezcla de diastere	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 1H), 4,37 – 4,13 (m, 4H), 3,93 – 3,82	R_T = 1,458 min, m/z =

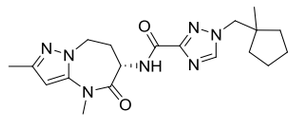
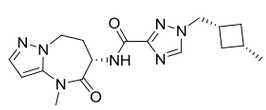
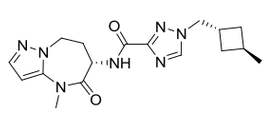
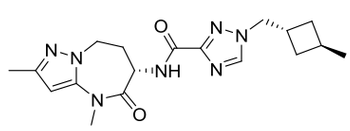
WX Método 001	til-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	ómeross	(m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 2H), 1,71 – 1,68(m, 1H), 1,63 – 1,48 (m, 3H), 1,39 - 1,21 (m, 1H), 0,97 – 0,94 (m, 2H), 0,84 – 0,68 (m, 2H).	414,2
Ejemplo 478 0,29 WX Método 001	 N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,48 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,54 – 4,53 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 4H), 3,76 – 3,73 (m, 2H), 3,50 – 3,46 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 – 3,27 (m, 1H), 2,90 – 2,85 (m, 1H), 2,26 – 2,21 (m, 2H), 1,91 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,65 (m, 1H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 0,94 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,70 (m, 2H).	R_T = 1,781 min, m/z = 414,2 .
Ejemplo 479 2,8 WX Método 001	 N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,54 (m, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 4H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,82 – 3,71 (m, 2H), 3,62 – 3,60 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,92 – 2,80 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 4H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 1H).	R_T = 1,383 min, m/z = 374,2 .
Ejemplo 480		Mezcla de diastere	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,56 – 4,54 (m, 1H), 4,35 –	R_T = 0,813 min,

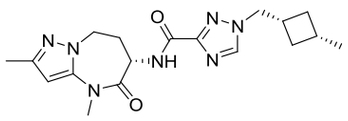
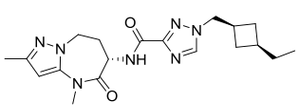
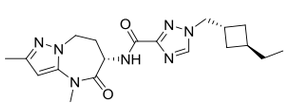
2,6 WX Método 001	N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	ómeross	4,15 (m, 4H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,82 – 3,71 (m, 2H), 3,62 – 3,60 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,92 – 2,80 (m, 2H), 2,30 – 2,26 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,78 – 0,71 (m, 2H).	m/z = 400,3.
Ejemplo 481 0,0049 WX Método 164	 N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentane]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,80 (s, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 5,12 – 5,09 (m, 3H), 4,78 – 4,73 (m, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 4H), 1,98 – 1,87 (m, 4H).	R_T = 0,718 min, m/z = 416,9
Ejemplo 482 0,0057 WX Método 164	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,1'-ciclopentana]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,80 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,07 – 5,02 (m, 1H), 4,69 – 4,68 (m, 1H), 4,46 – 4,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,08 – 2,04 (m, 4H), 1,95 – 1,93 (m, 4H).	R_T = 2,21 min, m/z = 395,2
Ejemplo 483 0,11 WX Método 011	 N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbox amida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ8,51 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,40 – 4,22 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,96 – 2,83 (m, 3H), 2,30 – 2,27 (m, 6H), 2,18 – 2,12 (m, 2H).	R_T = 0,940 min, *m/z* = 426,3 .

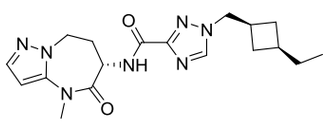
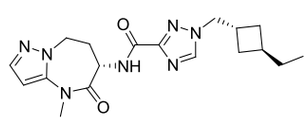
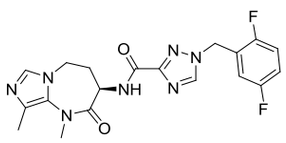
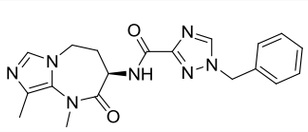
Ejemplo 484 0.082 WX Método 011	 5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,28 (dd, *J* = 5,2, 8,0 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,48 – 4,53 (m, 1H), 4,19 – 4,34 (m, 2H), 4,05 – 4,17 (m, 2H), 3,16 – 3,28 (m, 3H), 2,77 – 2,85 (m, 1H), 2,14 – 2,28 (m, 4H).	R_T = 0,733 min, *m/z* = 398,1 .
Ejemplo 485 0,0042 WX Método 147	 1-ciclopentil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ9,46 (s, 1H), 9,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 5,47 – 5,41 (m, 1H), 4,93 – 4,88 (m, 1H), 4,61 – 4,52 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,17 – 2,14 (m, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 4H), 1,74 – 1,71 (m, 2H).	R_T = 0,836 min; *m/z* = 407,1
Ejemplo 486 0.041 WX Método 153	 7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 4H), 5,25 – 5,21 (m, 2H), 5,08 – 5,02 (m, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 1,57 (s, 3H).	R_T = 0,806 min, m/z = 437,1
Ejemplo 487 0,37 WX Método	 7-metil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pir	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,01 – 2,83 (m, 3H), 2,28 –	R_T = 0,682 min, m/z = 439,2

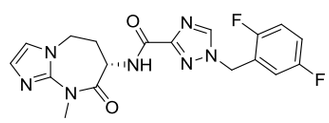
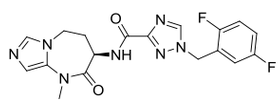
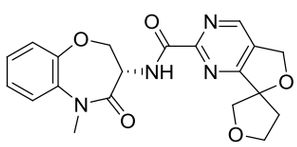
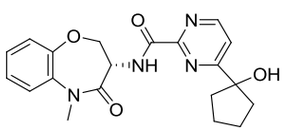
153	azolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida		2,24 (m, 6H), 2,01 – 1,98 (m, 2H).	
Ejemplo 488 1,8 WX Método 176	 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereoisómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 5,06 – 4,99 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,85 – 1,77 (m, 2H) , 1,50 (s, 3H), 0,76 (t, *J* = 4,0 Hz, 3H).	R_T = 1,00 min; *m/z* = 370,2
Ejemplo 489 0.094 WX Método 158	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[3H-furo[3,4-c]piridin-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxamida	Mezcla de diastereoisómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,33 – 7,32 (m, 2H), 7,26 – 7,24(m, 1H), 5,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,73 – 3,72 (m, 1H), 3,65 – 3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,03 – 2,00 (m, 3H), 1,97 – 1,74 (m, 1H).	R_T = 1,722 min; *m/z* = 410,1
Ejemplo 490 0,04 WX Método 011	 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxa	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,20 – 7,10 (m, 3H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 4,23 – 4,19 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,20 – 2,18 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).	R_T = 0,749 min, *m/z* = 430,1

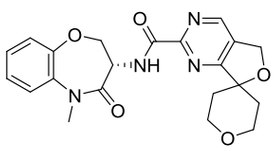
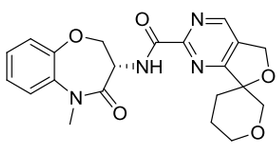
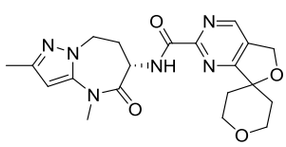
	mida			
Ejemplo 491 0.037 WX Método 009	 1-[(3-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,56 – 4,52 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 5H), 3,33 (s, 3H), 2,89 – 2,64 (m, 2H), 2,27 – 2,20 (m, 7H), 1,41 – 1,39 (m, 1H), 1,13 – 1,02 (m, 3H).	R_T = 0,942 min, *m/z* = 372,3 .
Ejemplo 492 0,18 WX Método 010	 N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,01 – 2,83 (m, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 6H), 2,01 – 1,98 (m, 2H)	R_T = 0,927 min, *m/z* = 426,3 .
Ejemplo 493 0.092 WX Método 010	 N-(S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R) -3-trifluorometilciclobutil) metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,41 (m, 2H), 4,31 – 4,29 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,01 – 2,85 (m, 3H), 2,30 – 2,25 (m, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 2H).	R_T = 0,891 min, *m/z* = 412,3 .
Ejemplo 494 0,11 WX Método 011	 N-(S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S) -3-trifluorometilciclobutil)	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,51 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,29 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 3,07 – 2,88 (m, 3H), 2,33 – 2,26 (m, 3H), 2,18 – 2,14 (m,	R_T = 0,903 min, *m/z* = 412,3 .

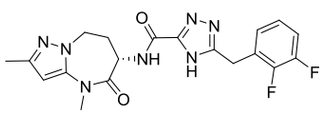
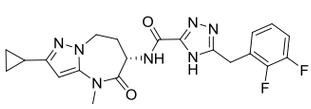
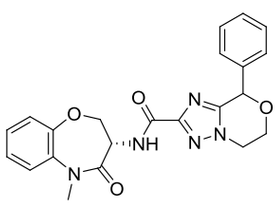
	metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		2H).	
Ejemplo 495 0,13 WX Método 014	 1-[(1-metilciclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,49 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57– 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,90 – 2,83 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 4H), 1,71 – 1,65 (m, 6H), 1,39 – 1,36 (m, 2H), 0,97 (s, 3H).	R_T =0,677 min, m/z = 386,2.
Ejemplo 496 0.052 WX Método 015	 N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3R)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 2H), 4,43 – 4,41 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,68 – 2,64 (m, 1H), 2,31 – 2,17 (m, 4H), 1,44 – 1,36 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	R_T =0,649 min, m/z = 358,2.
Ejemplo 497 0.041 WX Método 015	 N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 2H), 4,34 – 4,29 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,87 – 2,82 (m, 2H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,76 – 1,71 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	R_T =0,649 min, m/z = 358,2.
Ejemplo 498 0,40		Un solo estereoisómero	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,48 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,34–	R_T = 1,531 min,

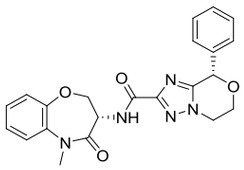
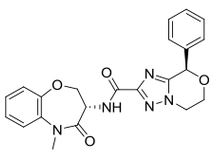
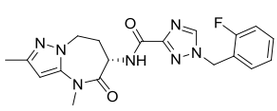
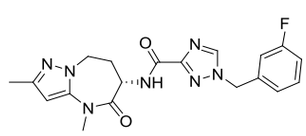
WX Método 015	N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	conocido	4,29 (m, 3H), 4,24 – 4,22 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 2H), 2,45 – 2,43 (m, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 4H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	m/z = 372,0 .
Ejemplo 499 0,87 WX Método 015	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3R)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,44 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 4,35 – 4,29 (m, 1H), 4,23 – 4,21 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 1H), 2,68 – 2,64 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 7H), 1,43 – 1,36 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	R_T = 1,531 min, m/z = 372,1 .
Ejemplo 500 0.036 WX Método 017	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,56 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,72 – 2,68 (m, 1H), 2,26 – 2,18 (m, 4H), 2,17 – 2,09 (m, 4H), 1,39 – 1,37 (m, 2H), 0,82 – 0,78 (m, 3H).	R_T = 0,804 min, m/z = 386,1 .
Ejemplo 501 0.067 WX Método 017	 N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,49 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 4,56 - 4,52 (m, 1 H), 4,35 - 4,22 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 2,86 - 2,82 (m, 2 H), 2,26 - 2,23 (m, 4 H), 1,95 – 1,91 (m, 2 H), 1,80 – 1,76 (m, 2 H),1,49 - 1,46 (m, 2 H), 0,85 - 0,80 (m, 3 H).	R_T = 0,806 min, m/z = 386,1 .

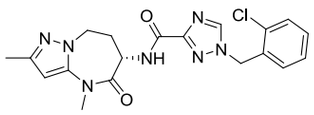
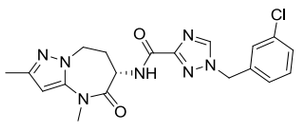
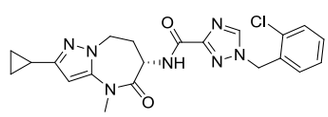
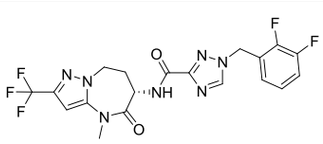
Ejemplo 502 0.027 WX Método 017	 N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,44 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 2H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,89 – 2,87 (m, 1H), 2,67 – 2,64 (m, 1H), 2,28 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 3H), 1,42 – 1,34 (m, 4H), 0,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H).	R_T = 1,62 min, *m/z* = 372,2
Ejemplo 503 0.023 WX Método 017	 N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,53 – 4,51 (m, 1H), 4,42 – 4,39 (m, 1H), 4,34 – 4,27 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,89 – 2,81 (m, 2H), 2,27 – 2,22 (m, 2H), 1,92 – 1,89 (m, 2H), 1,79 – 1,75 (m, 2H), 1,48 – 1,44 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H).	R_T = 1,62 min, *m/z* = 372,2
Ejemplo 504 0,05 WX Método 100	 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,65 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22 – 2,16 (m, 1H).	R_T = 0,557 min; *m/z* = 416,0
Ejemplo 505 0.036 WX	 1-bencil-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-im	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 4H), 5,47 (s, 2H), 4,59 – 4,54 (m, 1H), 4,41 – 4,35 (m, 1H), 4,01 –	R_T = 0,508 min; *m/z* =

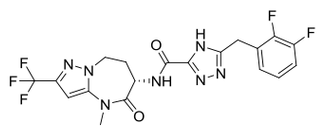
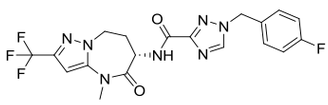
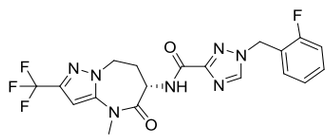
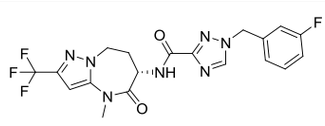
Método 100	idazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida		3,94 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 – 2,66 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15 – 2,10 (m, 1H).	380,0
Ejemplo 506 0.019 WX Método 100	 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(7S)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,30 – 2,24 (m, 1H).	R_T = 1,324 min; *m/z* = 402,2
Ejemplo 507 0.026 WX Método 100	 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 – 7,18 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,43 – 4,30 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m,1H), 3,23 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 1H)	R_T = 1,716 min; *m/z* = 402,2
Ejemplo 508 0,09 WX Método 162	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,85 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,68 – 4,64 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,34 – 2,29 (m, 1H).	R_T = 0,891 min, *m/z* = 397,1
Ejemplo 509 0,44 WX	 4-(1-hidroxiciclopentil)-N-[	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m,	R_T = 0,664 min, m/z =

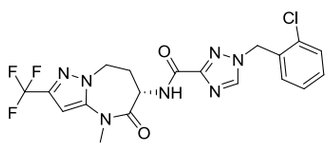
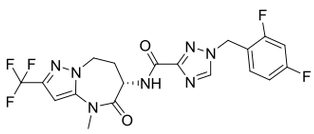
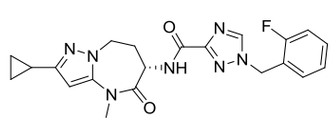
Método 175	(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirimidin-2-carboxamida		1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,71 – 4,67 (m, 1H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 6H).	383,1
Ejemplo 510 0,33 WX Método 160	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidina-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,85 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,71 – 4,68 (m, 1H), 4,66 – 4,42 (m, 1H), 3,99 – 3,97 (m, 2H), 3,87 – 3,82 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,24 – 2,21 (m, 2H), 1,70 – 1,67 (m, 2H).	R_T = 1,923 min, *m/z* = 411,1
Ejemplo 511 0.083 WX Método 160	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,97 – 3,94 (m, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 2H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,72 (m, 1H).	R_T =0,913 min, m/z = 411,2
Ejemplo 512 0,84	 N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,88 – 4,57 (m, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 2H),	R_T =1,052 min, m/z =

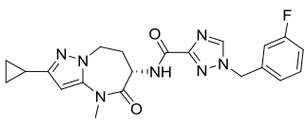
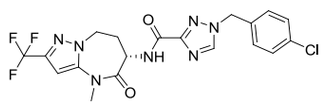
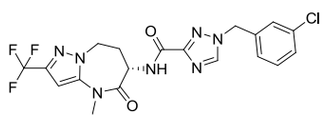
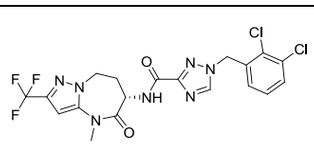
WX Método 160	7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida		3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,82 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 6H), 1,69 –1,66 (m, 2H).	413,0
Ejemplo 513 0.029 WX Método 011	 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,20 – 7,11 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H).	R_T = 0,637 min, *m/z* = 416,1
Ejemplo 514 0.019 WX Método 011	 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,26 – 7,07 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,53 – 4,50 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 4H), 3,35 – 3,32 (m, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,26 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,98 (m, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,77 – 0,69 (m, 2H).	R_T = 0,704 min, *m/z* = 442,1
Ejemplo 515 0.029 WX Método 121	 8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,80 (s, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,07 – 5,02 (m, 1H), 4,69 – 4,68 (m, 1H), 4,46 – 4,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,08 – 2,04 (m, 4H), 1,95 – 1,93 (m, 4H).	R_T = 1,009 min, *m/z* = 420,2

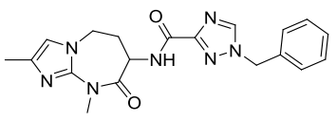
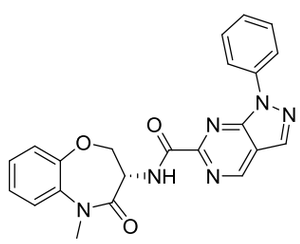
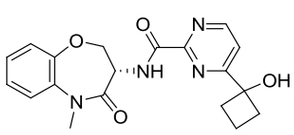
Ejemplo 516 0.018 WX Método 121	 (8S)-8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,41 – 7,38 (m, 6H), 7,30 – 7,29 (m, 2H), 7,22 – 7,21 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 4H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 3,38 (s, 3H).	R_T = 0,809 min, *m/z* = 420,0
Ejemplo 517 0,66 WX Método 121	 (8R)-8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,41 – 7,38 (m, 6H), 7,30 – 7,29 (m, 2H), 7,22 – 7,21 (m, 1 H), 5,94 (s, 1H), 5,01 – 4,96 (m, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 2H), 4,40 – 4,35 (m, 3H), 4,25 – 4,20 (m, 1H), 3,38 (s, 3H).	R_T = 0,809 min, *m/z* = 420,0
Ejemplo 518 0,0075 WX Método 043	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,57 (s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 4H).	R_T = 1,426 min, *m/z* = 398,2
Ejemplo 519 0.011 WX Método 049	 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-tri	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,60 (s, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,87 – 2,81	R_T = 0,904 min, m/z = 398,2

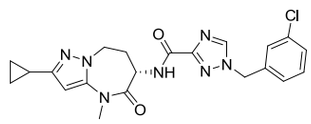
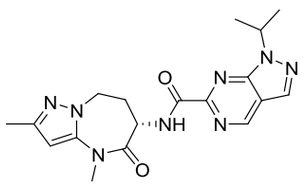
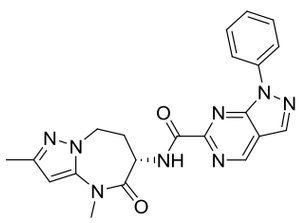
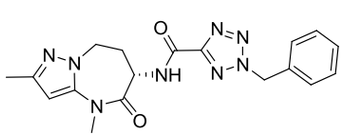
	azol-3-carboxamida		(m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 4H).	
Ejemplo 520 0.006 WX Método 073	 1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,57 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 4H).	R_T = 0,763 min, m/z = 414,1
Ejemplo 521 0,0069 WX Método 077	 1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 4,27 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 3,31 – 3,29 (m, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,28 – 2,21 (s, 4H).	R_T = 0,755 min, m/z = 414,1
Ejemplo 522 0,0035 GNT_E425_464 WX Método 073	 1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,83 – 2,78 (m, 1H), 2,24 – 2,21 (m, 1H), 1,90 – 1,87 (m, 1H), 0,93 – 0,90 (m, 2H), 0,73 – 0,70 (m, 2H).	R_T = 0,794 min, m/z = 440,1
Ejemplo 523 0.013 WX Método	 1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 3,36 (s,	R_T = 0,812 min, m/z = 470,1

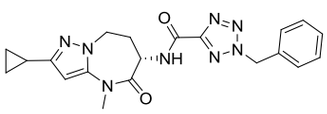
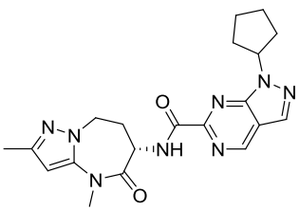
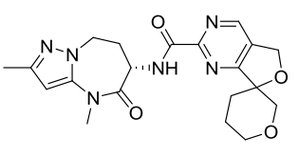
066	H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida		3H), 2,89 – 2,84 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H).	
Ejemplo 524 0.072 WX Método 011	 5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,69 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H).	R_T = 0,808 min, m/z = 470,1
Ejemplo 525 0.046 WX Método 067	 1-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,82 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H).	R_T = 0,810 min, m/z = 452,1
Ejemplo 526 0,02 WX Método 043	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,82 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H).	R_T = 0,803 min, m/z = 452,1
Ejemplo 527 0.023 WX	 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(triflu	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,84 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,19 –	R_T = 0,807 min, m/z =

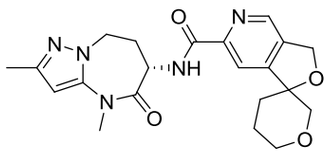
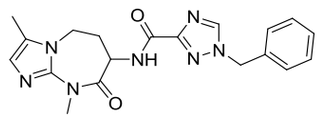
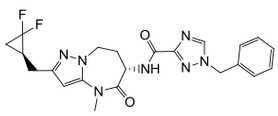
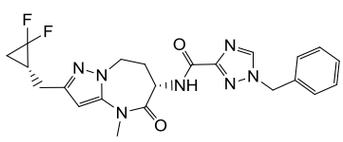
Método 049	orometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida		7,12 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H).	452,0
Ejemplo 528 0,0048 WX Método 076	 1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,56 – 4,46 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H)	R_T = 1,838 min, m/z = 468,1
Ejemplo 529 0.028 WX Método 065	 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H).	R_T = 1,805 min; *m/z* = 470,1
Ejemplo 530 0.011 WX Método 043	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,58 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,25 – 2,23 (m, 1H), 1,91 – 1,87 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H).	R_T = 0,958 min, *m/z* = 424,2

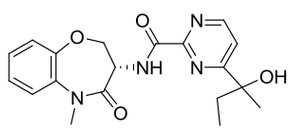
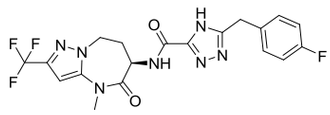
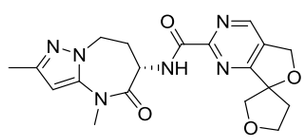
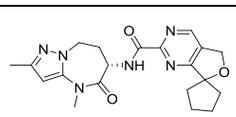
Ejemplo 531 0.014 WX Método 049	 1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,61 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,28 – 2,24 (m, 1H), 1,91 - 1,88 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,73 (m, 2H).	R_T = 0,958 min, m/z = 424,2
Ejemplo 532 0.024 WX Método 070	 1-[(4-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,82 (s, 1H), 8,70 – 8,68 (m, 1H), 7,41 – 7,39 (m, 2H), 7,20 – 7,22 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,95 – 4,44 (m, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,66 – 2,63 (m, 1H), 2,32 – 2,29 (m, 1H).	R_T = 1,889 min, m/z = 468,1
Ejemplo 533 0.045 WX Método 079	 1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,69 – 8,67 (m, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 3H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,32 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,46 – 2,42 (m, 1H).	R_T = 1,883 min, m/z = 468,1
Ejemplo 534 0,0076 WX Método	 1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,68 – 8,66 (m, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,21 – 7,19 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,65 (s,	R_T = 1,954 min, m/z = 502,0

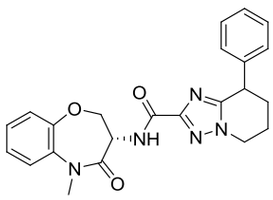
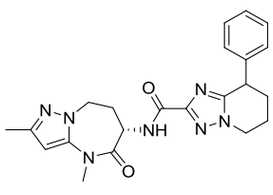
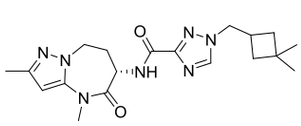
069	H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida		2H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,33 – 2,31 (m, 1H).	
Ejemplo 535 0,13 WX Método 091	 1-bencil-N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,56 (s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,21 – 4,15(m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).	R_T = 1,779 min, *m/z* = 380,2
Ejemplo 536 0,0035 WX Método 149	 1-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ9,61 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H).	R_T = 0,846 min; *m/z* = 415,1
Ejemplo 537 2,1 WX Método 174	 4-(1-hidroxiciclobutil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirimidin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 5,06 – 5,04 (m, 1H), 4,73 – 4,72 (m, 1H), 4,44 – 4,42(m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,72 – 2,68 (m, 2H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,12 – 2,07 (m, 2H).	RT = 1,938 min; m/z = 369,1

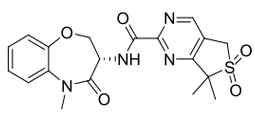
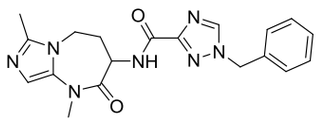
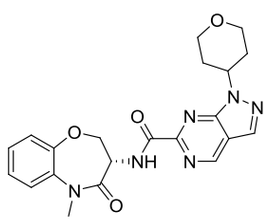
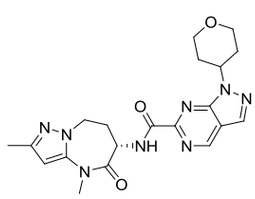
Ejemplo 538 0.019 WX Método 077	 1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,61 – 4,58 (m, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,32 – 2,30 (m, 1H), 1,97 – 1,93 (m, 1H), 1,05 – 1,03 (m, 2H), 0,84 – 0,81 (m, 2H).	R_T = 0,802 min, m/z = 440,1
Ejemplo 539 0,15 WX Método 142	 1-isopropil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H) 8,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 4H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	R_T = 0,733 min, m/z = 383,1
Ejemplo 540 0.057 WX Método 148	 1-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ9,58 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 1H), 4,18 – 4,15 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,74 – 2,69 (m, 1H), 2,37 – 2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H).	R_T = 0,792 min; *m/z* = 417,1
Ejemplo 541 0.005	 2-bencil-N-(6S)-2,4-dimet	Un solo estereoisómero	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 – 7,37 (m, 5H), 6,12 (s, 1H) 5,94 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,35 – 4,29	R_T = 0,938 min, m/z =

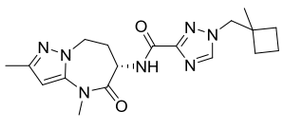
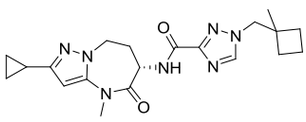
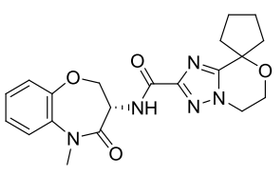
WX Método 071	il-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-iltetrazole-5-carboxamida	conocido	(m, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 4H).	381,2
Ejemplo 542 0,0062 WX Método 071	 (S)-2-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,44 – 7,34 (m, 5H), 6,00 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,86 – 2,81 (m, 1H), 2,34 – 2,30 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 2H), 0,77 – 0,68 (m, 2H).	R_T = 1,002 min, m/z = 407,2
Ejemplo 543 0.068 WX Método 147	 1-ciclopentil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,49 – 5,41 (m, 1H), 4,47 – 4,10 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,77 – 2,66 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 5H), 2,06 – 1,86 (m, 4H), 1,80 – 1,65 (m, 2H).	R_T = 0,787 min; *m/z* = 409,1
Ejemplo 544 1,2 WX Método 161	 N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,52 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,34 – 4,24 (m, 2H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 5H), 2,07 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,77 – 1,73 (m, 1H).	R_T = 0,580 min; *m/z* = 413,1

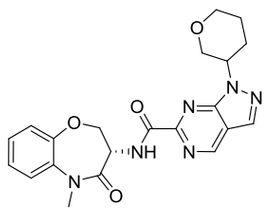
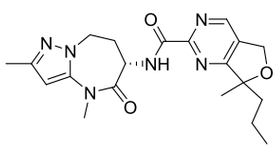
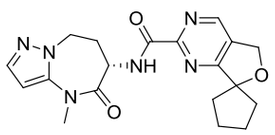
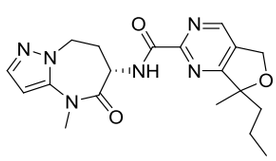
Ejemplo 545 2,1 WX Método 158	 N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[3H-furo[3,4-c]piridin-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,24 –5,15 (m, 2H), 4,59 – 4,54 (m, 1H), 4,36 – 4,19 (m,2H), 3,87 – 3,61 (m, 4H), 3,34 (s,3H), 2,97 – 2,84 (m,1H), 2,28 – 2,19 (m, 4H), 2,07 – 1,89 (m,3H), 1,78 – 1,70 (m,1H).	CLEM R_T = 0,887 min; *m/z* = 412,2
Ejemplo 546 0,22 WX Método 095	 1-bencil-N-(3,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 4H).	R_T = 1,792 min, *m/z* = 380,1
Ejemplo 547 0,0085 WX Método 084	 1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1S)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,58 (s, 1H), 7,48 – 7,20 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,57 – 4,53 (m, 1H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,95 – 2,65 (m, 3H), 2,40 – 2,20 (m, 1H), 2,05 – 1,80 (m, 1H), 1,65 – 1,45 (m, 1H), 1,25 – 1,10 (m, 1H).	RT = 0,684 min, m/z = 456,0 .
Ejemplo 548 0,0097 WX Método 084	 1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1R)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) 8,59 (s, 1H), 7,48 – 7,20 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,57 – 4,53 (m, 1H), 4,37 – 4,35 (m, 1H), 4,28 – 4,23 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,95 – 2,65 (m, 3H),	RT = 0,694 min, m/z = 456,1 .

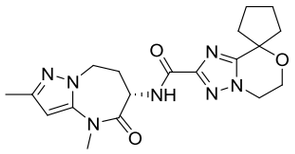
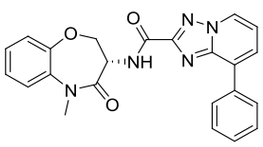
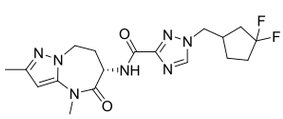
	carboxamida		2,40 – 2,20 (m, 1H), 2,05 – 1,80 (m, 1H), 1,65 – 1,45 (m, 1H), 1,25 – 1,10 (m, 1H).	
Ejemplo 549 3,7 WX Método 173	 4-(1-hidroxi-1-metil-propil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirimidin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 0,81 – 0,77 (m, 3H).	R_T = 1,971 min; *m/z* = 371,2
Ejemplo 550 0,21 WX Método 011	 5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,07 - 7,03 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H).	R_T = 1,126 min, *m/z* = 452,1
Ejemplo 551 0,96 WX Método 162	 N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,18 – 4,00 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 5H).	R_T = 1,146 min, *m/z* = 399,2
Ejemplo 552		Un solo estereoi	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,79 (s, 1H), 6,13 (s, 1H),	R_T = 1,850

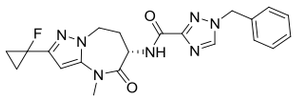
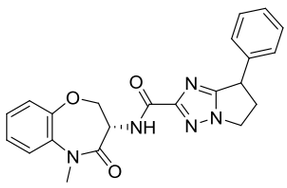
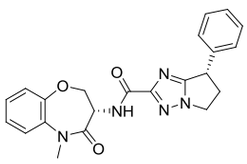
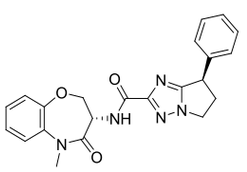
0,11 WX Método 164	N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentane]-2-carboxamida	sómero conocido	5,11 (s, 2H), 4,59 – 4,57 (m, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,31 – 2,25 (m, 4H), 2,13 – 1,99 (m, 4H), 1,94 – 1,91 (m, 4H).	min, m/z = 397,2
Ejemplo 553 0,0087 WX Método 119	 8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 6H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,40 – 4,32 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 2,24 – 2,03 (m, 3H).	R_T = 0,831 min, *m/z* = 418,0
Ejemplo 554 0,33 WX Método 119	 8-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,39 – 7,23 (m, 3H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 4,38 – 4,12 (m, 5H), 3,34 – 3,31 (m, 3H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 2,31 – 1,99 (m, 7H).	R_T = 0,769 min, *m/z* = 420,1
Ejemplo 555 0.043 WX Método 056	 1-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,46 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 4H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,67 – 1,61 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).	R_T = 0,810 min; *m/z* = 386,1

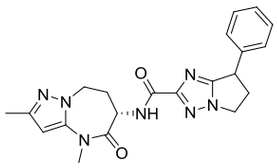
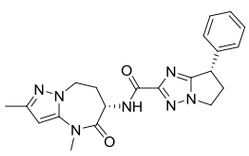
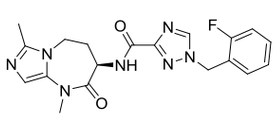
Ejemplo 556 2,7 WX Método 169	 7,7-dimetil-6,6-dioxo-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-thieno[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,93 (s, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 3H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,87 – 4,86 (m, 2H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).	R_T = 1,543 min; *m/z* = 417,1
Ejemplo 557 0,13 WX Método 085	 1-bencil-N-(1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,82 (s, 1H), 8,49 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,32 (m, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 3,73 – 3,71 (m, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 3H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 – 2,20 (m, 1H).	R_T = 1,705 min, m/z = 380,2.
Ejemplo 558 0.039 WX Método 151	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ9,48 (s, 1H), 9,14 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 5,17 - 5,10 (m, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,94 - 1,91 (m, 2H).	R_T = 0,762 min; *m/z* = 423,1
Ejemplo 559 0,57 WX Método	 N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ9,47 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,19 - 5,15 (m, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m,	R_T = 0,705 min; *m/z* = 425,1

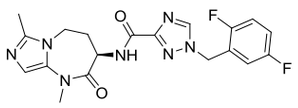
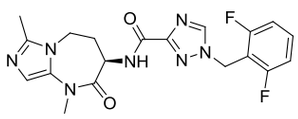
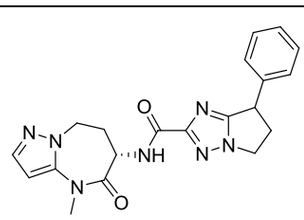
152	7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida		1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,22 - 2,18 (m, 5H), 1,94 - 1,91 (m, 2H).	
Ejemplo 560 0,14 WX Método 057	 1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,47 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,91 – 2,87 (m, 1H), 2,29 – 2,26 (m, 4H), 2,13 – 2,08 (m, 2H), 1,96 – 1,92 (m, 1H), 1,87 – 1,83 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, 2H), 1,10 (s, 3H).	R_T = 0,637 min; *m/z* = 372,0
Ejemplo 561 0,1 WX Método 057	 1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,49 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,28 – 2,24 (m, 1H), 2,12 – 2,08 (m, 2H), 1,95 – 1,90 (m, 3H), 1,77 – 1,73 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,95 – 0,93 (m, 2H), 0,74 – 0,72 (m, 2H).	R_T = 0,727 min; *m/z* = 398,0
Ejemplo 562 0,02 WX Método 136	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentane]-2-c	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,32 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 5,02 – 5,00 (m, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 1H), 4,45 – 4,41 (m, 1H), 4,27 – 4,25 (m, 2H), 4,13 – 4,11 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,16 – 2,14 (m, 4H), 1,91 – 1,90	R_T = 0,807 min, m/z = 398,1

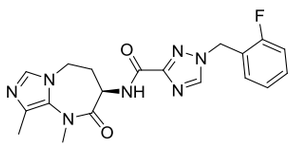
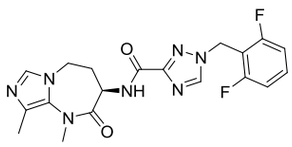
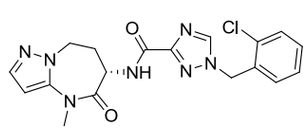
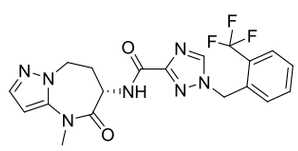
	arboxamida		(m, 4H).	
Ejemplo 563 0.054 WX Método 146	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 5,17 – 5,11 (m, 2H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 4,58 – 4,40 (m, 1H), 4,15 – 3,85 (m, 3H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 2H).	R_T = 0,70 min, m/z = 423,0
Ejemplo 564 0,59 WX Método N	 7-metil-7-propil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,82 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 2H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,31 – 2,25 (m, 4H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 4H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).	R_T = 1,546 min, m/z = 395,2
Ejemplo 565 0.075 WX Método 136	 N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,59 – 4,57 (m, 1H), 4,55 – 4,43 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,33 – 2,28(m, 1H), 2,07 – 2,03 (m, 4H), 1,94 – 1,92 (m, 4H).	R_T = 0,720 min, m/z = 383,1
Ejemplo 566 0,48		Mezcla de diastere	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,82 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H),	R_T = 1,473 min,

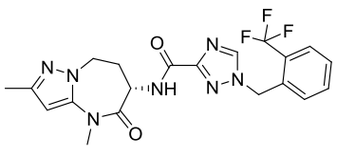
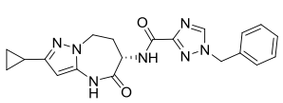
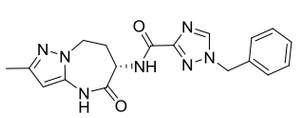
WX Método N	7-metil-7-propil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	ómeross	5,20 – 5,12 (m, 2H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 4H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).	m/z = 385,2
Ejemplo 567 0,41 WX Método 136	 N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5,6-dihidro-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-8,1'-ciclopentane]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,40 – 4,20 (m, 4H), 4,16 – 4,03 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,11 – 1,96 (m, 4H), 1,87 – 1,43 (m, 4H).	R_T = 0,724 min, m/z = 400,1
Ejemplo 568 0,0081 WX Método 118	 8-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,83 – 8,77 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 5,12 – 5,04 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,52 – 4,46 (m, 1H), 3,43 (s, 3H).	R_T = 0,851 min, *m/z* = 414,1
Ejemplo 569 0,58 WX Método	 1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pira	Mezcla de diastereoisómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,50 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,59 – 4,51 (m, 2H), 4,31 – 4,27 (m, 2H), 4,26 – 4,18 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,94 –	R_T = 1,512 min, *m/z* = 408,2

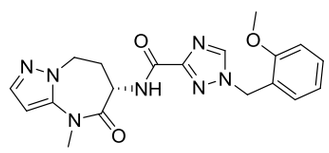
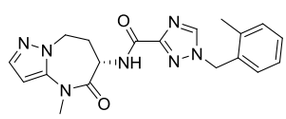
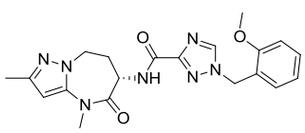
041	zolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida		2,69 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 1,84 (m, 5H), 1,63 – 1,53 (m, 1H).	
Ejemplo 570 0.024 WX Método 083	 1-bencil-N-(6S)-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ8,56 (s, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,56 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,29 – 4,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,42 – 1,34 (m, 2H), 1,18 – 1,07 (m, 2H).	RT = 1,672 min, m/z = 424,2
Ejemplo 571 G03075775 0.023 WX Método 115	 7-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 7H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 5,02 – 4,97 (m, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 2,76 – 2,67 (m, 1H).	R_T = 1,017 min, *m/z* = 404,3
Ejemplo 572 0,45 WX Método 115	 (7S)-7-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,42 – 7,22 (m, 9H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,61 – 4,53 (m, 2H), 4,42 – 4,39 (m, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,28 – 3,25 (m, 1H), 2,76 – 2,70 (m, 1H).	R_T = 1,011 min, m/z = 404,4
Ejemplo 573 0.017 WX	 (7R)-7-fenil-N-[(3S)-5-met	Un sólo estereoisómero descono	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,41 – 7,24 (m, 9H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 2H), 4,42 – 4,39 (m, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H),	R_T = 1,006 min, m/z =

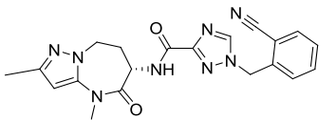
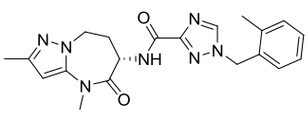
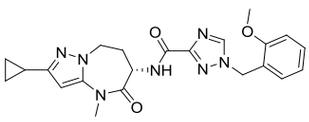
Método 115	il-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	cido	3,41 (s, 3H), 3,28 – 3,25 (m, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1H).	404,4
Ejemplo 574 0.058 WX Método 113	 7-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,39 – 7,25 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 2H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 4,35 – 4,15 (m,3H), 3,32(s, 3H), 3,30 – 3,24 (m,1H), 2,90 – 2,66 (m, 2H), 2,33 – 2,14 (m, 4H).	R_T = 0,920 min, *m/z* = 406,3
Ejemplo 575 0.028 WX Método 113	 rac-(7S)-7-fenil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ9,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 5,45 – 5,40 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 3,05 – 3,02 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).	R_T = 1,95 min, *m/z* = 406,2
Ejemplo 576 0,04 WX Método 085	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,81 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 3,75 – 3,71 (m, 1H), 3,23 – 3,17 (m, 3H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 –	R_T = 1,77 min; *m/z* = 398,1 .

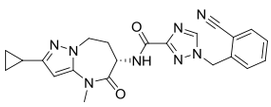
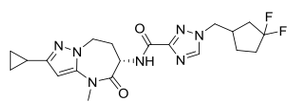
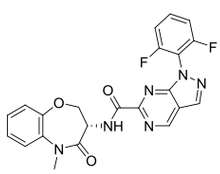
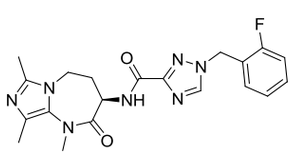
			2,17 (m, 1H).	
Ejemplo 577 0,08 WX Método 085	 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,22 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,40 – 4,32 (m, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H).	R_T = 1,796 min, m/z = 416,1 .
Ejemplo 578 0,04 WX Método 085	 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,83 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 1H), 3,75 – 3,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 – 2,16 (m, 1H).	RT = 1,762 min; m/z = 416,2 .
Ejemplo 579 0.037 WX Método 113	 7-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,52 (s,1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,32 –7,25(m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,57 –4,46 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 2,91 –2,79 (m, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,32 –2,21 (m, 1H).	R_T = 0,889 min, *m/z* = 392,3

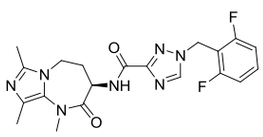
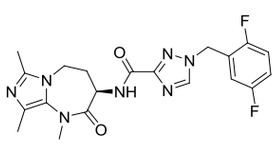
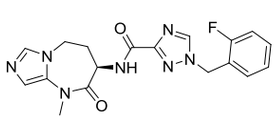
Ejemplo 580 0.054 WX Método 043	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 3,96 – 3,93 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H).	R_T = 0,447 min; *m/z* = 398,0
Ejemplo 581 0.047 WX Método 100	 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,65 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,46 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H).	R_T = 0,549 min; *m/z* = 416,0
Ejemplo 582 0,0076 WX Método 073	 1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,50 – 4,41 (m, 2H), 4,30 – 4,27 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H).	R_T =0,633 min, m/z = 400,0
Ejemplo 583 0.024 WX Método 052	 N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-[[2-(trifluorometilo)fenil]metil]-1,2	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,55 (s, 1H), 7,77 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,51 – 4,49 (m, 1H), 4,45 – 4,37	R_T = 0,935 min, m/z = 434,3

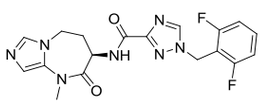
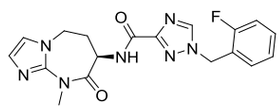
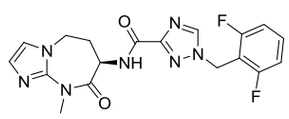
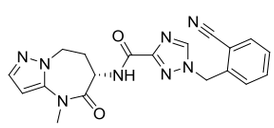
	,4-triazol-3-carboxamida		(m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,32 – 2,26 (m, 1H).	
Ejemplo 584 0.025 WX Método 052	 N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1-[[2-(trifluorometilo)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,56 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 4H).	R_T = 0,971 min, m/z = 448,3
Ejemplo 585 0.043 WX Método 055	 1-bencil-N-(6S)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ10,32 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 5H), 5,66 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 – 4,35 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 0,85 – 0,79 (m, 2H), 0,65 – 0,59 (m, 2H).	R_T = 0,869 min, m/z = 392,0 .
Ejemplo 586 0.063 WX Método 054	 1-bencil-N-(6S)-2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,80 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 5H), 5,72 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,39 – 4,34 (m, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,30 (s,	R_T = 0,689 min, m/z = 366,0

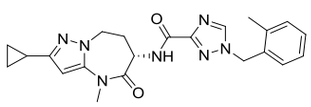
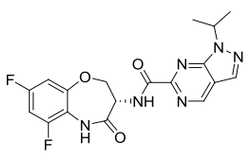
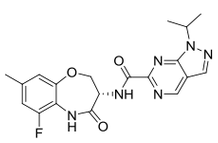
			1H), 2,09 (s, 3H).	
Ejemplo 587 0.047 WX Método 034	 1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,44 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 – 7,32(m, 1H), 7,28 – 7,26(m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 –6,93 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H).	R_T = 1,48 min, *m/z* = 396,1.
Ejemplo 588 0.013 WX Método 062	 1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,52 – 7,51 (m, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 4H), 6,31 – 6,30 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,53 – 4,40 (m, 2H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 – 2,23 (m, 1H).	R_T = 1,48 min; *m/z* = 380,2
Ejemplo 589 0.048 WX Método 034	 1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,44 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 –6,92 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 1H).	R_T = 1,55 min, *m/z* = 410,1.

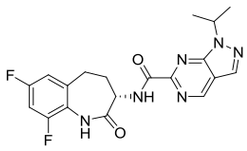
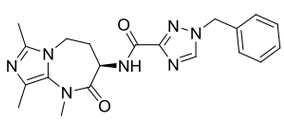
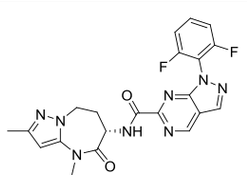
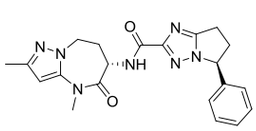
Ejemplo 590 0,1 WX Método 059	 1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,79 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,73 – 4,68 (m, 1H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 4H).	R_T = 1,544 min; *m/z* = 405,3 .
Ejemplo 591 0.017 WX Método 062	 1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,45 (s, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 4,20 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 4H).	R_T = 1,565 min; *m/z* = 394,2 .
Ejemplo 592 0.048 WX Método 034	 1-[(2-metoxifenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,44 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 –6,92 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,83 – 2,78 (m, 1H), 2,22 – 2,20 (m, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 0,93 – 0,91 (m, 2H), 0,73 – 0,71 (m, 2H).	R_T = 1,68 min, *m/z* = 436,1

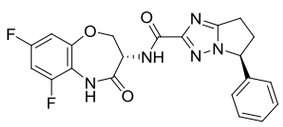
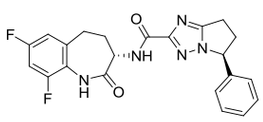
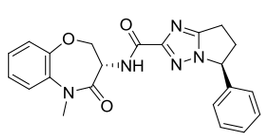
Ejemplo 593 0.079 WX Método 059	 1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,84 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,75 – 4,70 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,20 – 1,17 (m, 2H), 1,00 – 0,91 (m, 2H).	R_T = 1,65 min; *m/z* = 431,3
Ejemplo 594 0,42 WX Método 041	 1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,51 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,57 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 3H), 4,24 – 4,16 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,92 – 2,70 (m, 3H), 2,29 – 2,11 (m, 3H), 1,97 – 1,83 (m, 3H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 2H), 0,79 – 0,69 (m, 2H).	R_T = 0,945 min, *m/z* = 434,3
Ejemplo 595 0,0047 WX Método 140	 1-(2,6-difluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,53 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 5,06 – 5,01 (m, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 3,42 (s, 3H).	R_T = 1,851 min; *m/z* = 451,2
Ejemplo 596 0,1		Un sólo estereoisómero descono	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,58 (s, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,57 –	R_T = 0,724 min, m/z =

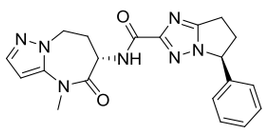
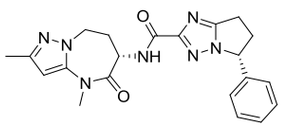
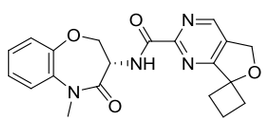
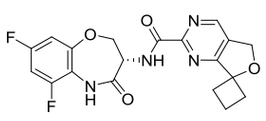
WX Método 096	1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	cido	4,52 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 – 2,05 (m, 1H).	412,0
Ejemplo 597 0,13 WX Método 096	 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,61 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H).	R_T = 0,544 min; *m/z* = 430,1
Ejemplo 598 0,13 WX Método 099	 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 – 2,05 (m, 1H).	R_T = 0,540 min; *m/z* = 430,0
Ejemplo 599 0.035 WX Método 043	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,81 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,38 – 4,31 (m, 2H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 1H).	R_T = 1,693 min, m/z = 384,2 $^+$

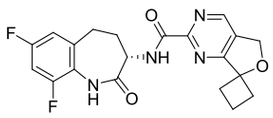
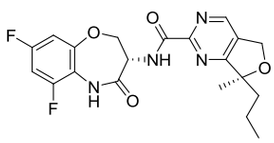
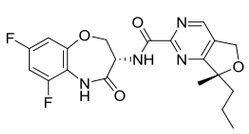
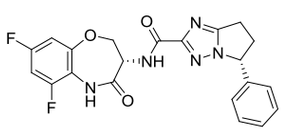
Ejemplo 600 0,05 WX Método 96	 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,43 (m, 2H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,39 – 4,25 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 1H)	R_T = 1,681 min; *m/z* = 402,1
Ejemplo 601 0.043 WX Método 043	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(7R)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 1H).	R_T = 1,293 min, m/z = 384,2
Ejemplo 602 0.031 WX Método 96 (Quiralidad asignada como R)	 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(7R)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,29 – 4,23 (m, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,51 – 3,50 (m, 1H), 2,38 – 2,34 (m, 1H).	R_T = 1,293 min; *m/z* = 402,1
Ejemplo 603 0,37 WX Método	 1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,80 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H),	R_T = 1,732 min; *m/z* = 391,1

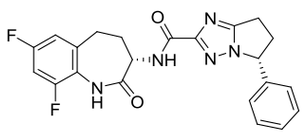
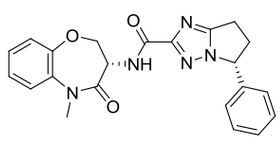
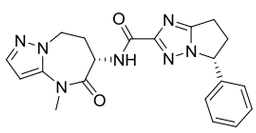
059	]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida		6,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 1H).	
Ejemplo 604 0.021 WX Método 062	 1-(o-tolilmetil)-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,44 (s, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 4H), 6,00 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,45 – 4,49 (m, 1H), 4,28 – 4,23 (m, 1H), 4,20 – 4,18 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,72 (m, 2H).	R_T = 1,69 min; *m/z* = 420,2
Ejemplo 605 0,0095 WX Método 142	 1-isopropil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ9,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 5,46 – 5,42 (m, 1H), 5,16 – 5,13 (m, 1H), 4,80 – 4,76 (m, 1H), 4,58 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).	R_T = 0,787 min, m/z = 403,0
Ejemplo 606 0,0048 WX Método 142	 1-isopropil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ9,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,91 – 6,88 (m, 2H), 5,47 – 5,42 (m, 1H), 5,12 – 5,09 (m, 1H), 4,76 – 4,72 (m, 1H), 4,51 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).	R_T = 0,787 min, m/z = 399,0

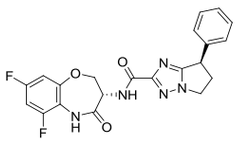
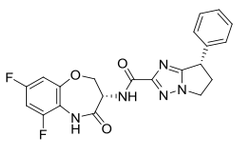
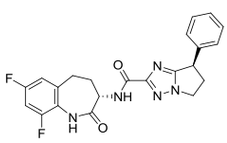
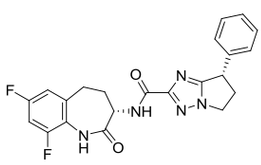
Ejemplo 607 G03078610 0.028 WX Método 142	 1-isopropil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ9,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 5,45 – 5,40 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 3,05 – 3,02 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).	R_T = 0,770 min, m/z = 401,0
Ejemplo 608 0,19 WX Método 096 (Quiralidad asignada como R)	 1-bencil-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1.3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,57 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 5H), 5,48 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 – 2,05 (m, 1H).	R_T = 1,332 min; *m/z* = 394,2
Ejemplo 609 0.071 WX Método 140	 1-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ9,58 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,73 – 4,71 (m, 1H), 4,47 – 4,40 (m, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 4H).	R_T = 0,934 min; *m/z* = 453,3
Ejemplo 610 0,92 WX Método	 (S)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepi	Un sólo estereoisómero desconocido	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,21 – 7,20 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,55 – 5,52 (m, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 4,18 (m,	R_T =0,752 min, m/z = 406,1

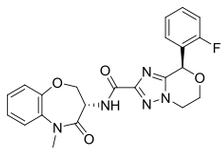
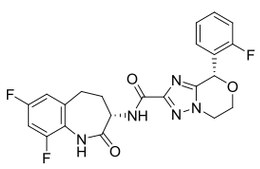
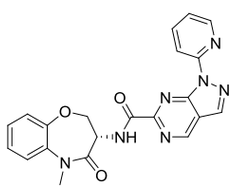
103	n-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		1H), 3,31 (s, 3H), 3,26 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,12 (m, 1H), 3,06 – 3,04 (m, 1H), 2,91 – 2,80 (m, 1H), 2,66 – 2,64 (m, 1H), 2,24 – 2,20 (m, 4H).	
Ejemplo 611 0,12 WX Método 10	 **(**5S)-5-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 7,20 (m, 2H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 5,07 – 5,02 (m, 1H), 4,66 – 4,62 (m, 1H), 4,50 – 4,47 (m, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 2,69 – 2,66 (m, 1H).	R_T =0,800 min, m/z = 426,0
Ejemplo 612 0.071 WX Método 103	 (5S)-5-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,40 – 7,33 (m, 3H), 7,21 – 7,20 (m, 2H), 7,01 – 6,97 (m, 2H), 5,55 – 5,52 (m, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 3,24 – 2,95 (m, 4H), 2,82 – 2,81 (m, 1H), 2,67 – 2,62 (m, 2H), 2,23 – 2,17 (m, 1H).	R_T =0,798 min, m/z = 424,1
Ejemplo 613 0.071 WX Método 103	 rac-(5S)-5-fenil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,40 – 7,30 (m, 6H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 5,54 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,58 – 4,54 (m, 1H), 4,40 – 4,35 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,67 – 2,65 (m, 1H).	R_T =0,823 min, m/z = 404,1

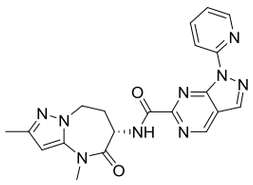
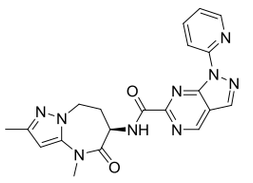
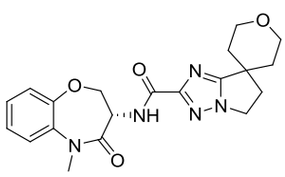
Ejemplo 614 0,79 WX Método 103	 rac-(5S)-5-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,51 (s, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 7,20 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 2H), 4,26 – 4,25 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 1H).	R_T =0,753 min, m/z = 392,0
Ejemplo 615 0.011 WX Método 108	 (5R)-5-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,41 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,21 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 – 3,24 (m, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,85 – 2,81 (m, 1H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 4H).	R_T = 0,759 min; *m/z* = 406,1
Ejemplo 616 0,0057 WX Método 155	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutane]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ*8,78 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 5,08 – 4,99 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 4H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).	R_T = 1,65 min, m/z = 381,1
Ejemplo 617 0.011 WX Método	 N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-fur	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) *δ*8,79 (s, 1H), 6,99 – 6,80 (m, 2H), 5,22 – 5,06 (m, 3H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 1H), 2,61 – 2,45 (m, 4H), 2,35 – 2,21	R_T = 1,62 min, m/z = 403,1

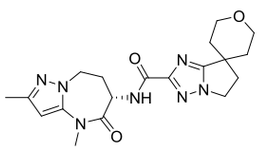
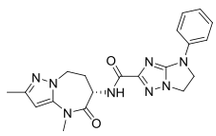
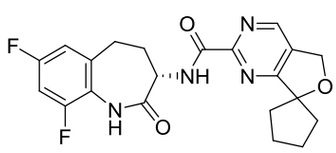
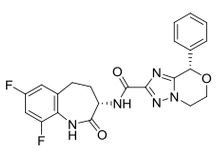
155	o[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutane]-2-carboxamida		(m, 1H), 1,92 (m, 1H).	
Ejemplo 618 0.024 WX Método 155	 N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclobutane]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,70 – 4,57 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,59 – 2,47 (m, 4H), 2,33 – 2,19 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H).	R_T = 1,60 min, m/z = 401,1
Ejemplo 619 0,18 WX Método N	 (7S)-7-metil-7-propil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,83 (s, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 5,17-5,07 (m, 3H), 4,79 – 4,74 (m, 1H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 4H), 1,07 – 1,01 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 3H).	R_T = 0,815 min; *m/z* = 419,0
Ejemplo 620 0.014 WX Método N	 (7R)-7-metil-7-propil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,83 (s, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 5,17-5,07 (m, 3H), 4,79 – 4,74 (m, 1H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 4H), 1,07 – 1,01 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 3H).	R_T = 0,815 min; *m/z* = 419,0
Ejemplo 621 0,0031 WX Método 108	 (5R)-5-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxa	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,41 – 7,35 (m, 3H), 7,23 – 7,21 (m, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,67 – 4,65 (m, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 1H), 3,27 – 3,25 (m, 1H), 3,14 – 3,13 (m,	R_T = 0,796 min; *m/z* = 426,0

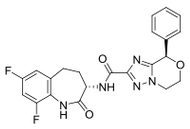
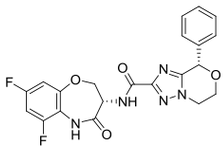
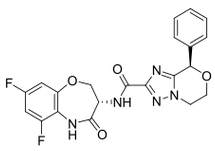
	mida		1H), 3,08 – 3,06 (m, 1H), 2,70 – 2,67 (m, 1H).	
Ejemplo 622 0.005 WX Método 108	 (5R)-5-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 7,21 (m, 2H), 7,00 – 6,98 (m, 2H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 1H), 3,27 – 3,25 (m, 1H), 3,12 – 3,10 (m, 1H), 3,07 – 3,05 (m, 1H), 2,96 – 2,93 (m, 1H), 2,85 – 2,82 (m, 1H), 2,66 – 2,63 (m, 2H), 2,21 – 2,16 (m, 1H).	R_T = 0,797 min; *m/z* = 424,0
Ejemplo 623 0,0034 WX Método 108	 (5R)-5-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,41 – 7,21 (m, 9H), 5,54 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,00 – 4,96 (m, 1H), 4,59 – 4,56 (m, 1H), 4,41 – 4,36 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,27 – 3,24 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,67 – 2,65 (m, 1H).	R_T = 0,801 min; *m/z* = 404,1
Ejemplo 624 0,02 WX Método 108	 (5R)-5-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,51 (s, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,22 – 7,20 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 2H), 4,26 – 4,25 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,88 –2,83 (m, 1H), 2,67 – 2,65 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 1H).	R_T = 0,727 min; *m/z* = 392,0

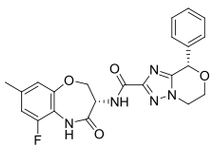
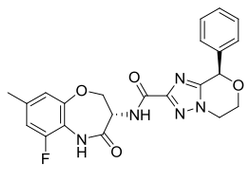
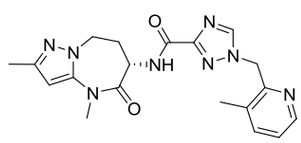
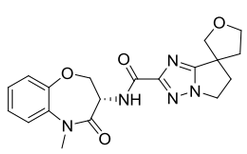
Ejemplo 625 0,45 WX Método 113	 (7R)-7-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 3H), 6,87 – 6,79 (m, 1H), 6,78 – 6,75 (m, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 1H), 4,58 – 4,56 (m, 1H), 4,48 – 4,27 (m, 3H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 3,18 – 3,14 (m, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 1H).	RT = 2,23 min, m/z = 426,2
Ejemplo 626 0.014 WX Método 113	 (7S)-7-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD^3OD) δ7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 3H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 6,88 – 685 (m, 1H), 5,08 – 5,04 (m, 1H), 4,68 – 4,64 (m, 1H), 4,56 – 4,37 (m, 3H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 3,26 – 3,25 (m, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 1H).	R_T = 2,22 min, *m/z* = 426,1
Ejemplo 627 0,16 WX Método 114	 (7R)-7-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 7,01 – 6,98 (m, 2H), 4,59 – 4,50 (m, 2H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,25 (m, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 1H), 2,98 – 2,96 (m, 1H), 2,83 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 2,22 – 2,19 (m, 1H).	R_T = 1,730 min, m/z = 424,1
Ejemplo 628 0.005 WX Método	 (7S)-7-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,37 – 7,26 (m, 5H), 7,02 – 6,98 (m, 2H), 4,60 – 4,51 (m, 2H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 4,30 – 4,27 (m, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 1H), 2,98 –	R_T = 1,730 min, m/z = 424,1

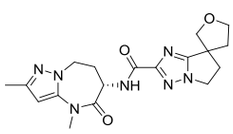
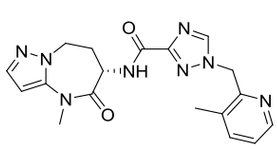
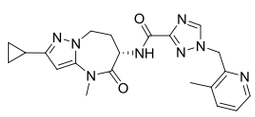
114	,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		2,96 (m, 1H), 2,83 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 2,21 – 2,19 (m, 1H).	
Ejemplo 629 0.014 WX Método 125	 (8R)-8-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,34 – 7,20 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 4H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 3,29 (s, 3H).	R_T = 0,80 min, *m/z* = 438,1
Ejemplo 630 0,03 WX Método 125	 (8S)-8-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 4,57 – 4,33 (m, 4H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 1H), 2,72 – 2,75 (m, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H).	R_T = 0,79 min, *m/z* = 458,1
Ejemplo 631 0,16 WX Método 138	 1-(2-piridil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,53 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 5,12 – 5,07 (m, 1H), 4,73 – 4,69 (m, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 3,45 (s, 3H).	R_T = 0,757 min, *m/z* = 416,0

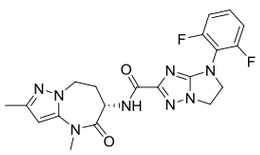
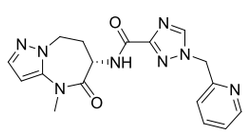
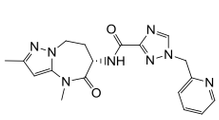
Ejemplo 632 3,1 WX Método 138	 1-(2-piridil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ9,53 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,39 – 2,31 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).	R_T = 0,712 min, *m/z* = 418,0
Ejemplo 633 3,8 WX Método 138	 1-(2-piridil)-N-[(6R)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ9,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,41 – 4,25 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,01 – 2,93 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).	R_T = 0,709 min, *m/z* = 418,0
Ejemplo 634 0,24 WX Método 129	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 5,03 – 4,98 (m, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 1H), 4,45 – 4,39 (m, 1H), 4,27 – 4,23 (m, 2H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,71 – 2,67 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 2H).	R_T = 1,58 min, m/z = 398,3

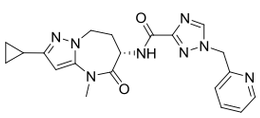
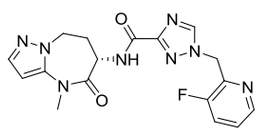
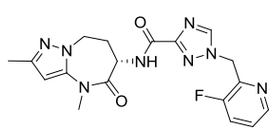
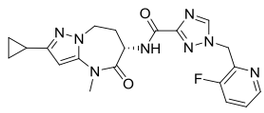
Ejemplo 635 7,3 WX Método 131	 N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ6,11 (s, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 1H), 4,37 – 4,16 (m, 4H), 4,06 – 4,02 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,86 – 2,84 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 4H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,82 – 1,71 (m, 2H).	R_T = 1,13 min, m/z = 400,2
Ejemplo 636 0,13 WX Método 134	 4-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,63 – 4,51 (m, 3H), 4,48 – 4,41 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,91 – 2,84 (m, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 4H).	R_T = 0,752 min, m/z = 407,1
Ejemplo 637 0.018 WX Método 164	 N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentane]-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 4H), 1,98 – 1,87 (m, 4H).	R_T = 0,714 min, m/z = 414,9
Ejemplo 638 0.038 WX Método	 (8S)-8-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,34 (m, 5H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 2H), 4,25 – 4,17 (m,	R_T = 0,955 min, *m/z* = 440,2

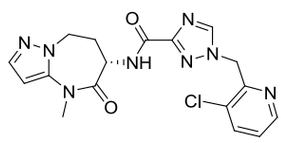
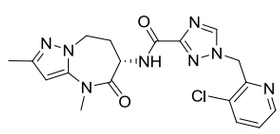
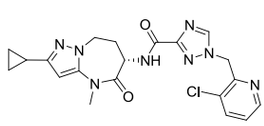
121	,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida		1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H).	
Ejemplo 639 0,42 WX Método 121	 (8R)-8-fenil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 – 7,34 (m, 5H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,32 (m, 2H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H).	R_T = 0,955 min, *m/z* = 440,2
Ejemplo 640 0,0094 WX Método 121	 (8S)-8-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,45 – 7,35 (m, 5H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,09 – 5,01 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,51 – 4,46 (m, 2H), 4,42 – 4,33 (m, 2H), 4,26 – 4,17 (m, 1H).	R_T = 0,956 min, *m/z* = 442,1
Ejemplo 641 0,47 WX Método 121	 (8R)-8-fenil-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,47 – 7,33 (m, 5H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,09 – 5,01 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 2H), 4,40 – 4,33 (m, 2H), 4,26 – 4,17 (m, 1H).	R_T = 0,961 min, *m/z* = 442,1

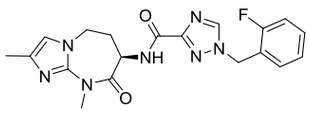
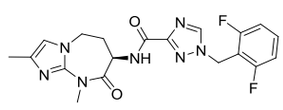
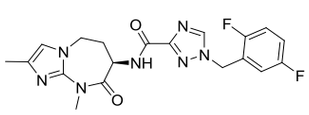
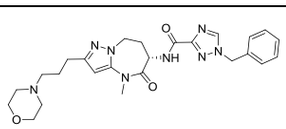
Ejemplo 642 0.012 WX Método 121	 (8S)-8-fenil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,44 – 7,36 (m, 5H), 6,89 – 6,83 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 1H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 4,52 – 4,33 (m, 5H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).	R_T = 0,988 min, *m/z* = 438,2
Ejemplo 643 0,36 WX Método 121	 (8R)-8-fenil-N-[(3S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,44-7,36 (m, 5H), 6,90 – 6,82 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,52 – 4,33 (m, 5H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).	R_T = 0,994 min, *m/z* = 438,1
Ejemplo 644 0,31 WX Método 019	 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,27 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,85 – 2,83 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,23 (m, 4H).	R_T =1,258 min, m/z = 395,1
Ejemplo 645 1,2 WX Método 129	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5,6-dihidropirr	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,00 – 4,84 (m, 1H), 4,61 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,13	R_T = 0,713 min; *m/z* = 384,0

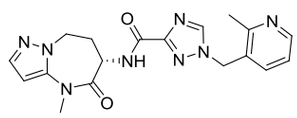
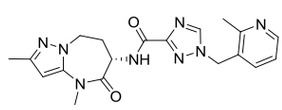
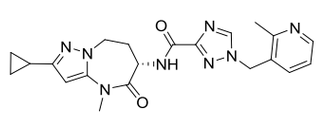
	olo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida		– 4,09 (m, 1H), 4,03 – 4,00 (m, 1H), 3,95 – 3,91 (m, 1H), 3,88 – 3,85 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 2H), 2,40 – 2,35 (m, 1H), 2,21 – 2,18 (m, 1H).	
Ejemplo 646 9,3 WX Método 129	 N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ6,11 (s, 1H), 4,54 – 4,52 (m, 1H), 4,53 – 4,24 (m, 4H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 4,05 – 4,01 (m, 1H), 3,94 – 3,92 (m, 1H), 3,89 – 3,86 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 3H), 2,40 – 2,35 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24 – 2,19 (m, 2H).	R_T = 0,626 min; *m/z* = 386,0
Ejemplo 647 0,16 WX Método 019	 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,57 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,52 – 4,39 (m, 2H), 4,32 – 4,28 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 – 2,24 (m, 1H).	R_T =1,135 min, m/z = 381,2
Ejemplo 648 0,28 WX Método 019	 1-[(3-metil-2-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carbox	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,58 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 1H), 3,32 (s, 3H),	R_T =1,357 min, m/z = 421,2

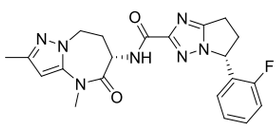
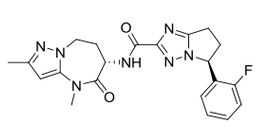
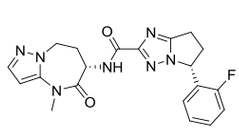
	amida		2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 1,91 – 1,87 (m, 1H), 0,94 – 0,92 (m, 2H), 0,75 – 0,73 (m, 2H).	
Ejemplo 649 0,14 WX Método 133	 4-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 3H), 4,60 – 4,53 (m, 2H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 4H).	R_T = 0,745 min, m/z = 443,0
Ejemplo 650 0,19 WX Método 028	 1-(2-piridylmetil)-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,66 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,55 – 4,42 (m, 2H), 4,31 – 4,29 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H).	R_T = 1,25 min, m/z = 367,2
Ejemplo 651 0,29 WX Método 028	 1-(2-piridylmetil)-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,64 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,57 – 4,48 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 4H).	R_T = 0,652 min, m/z = 381,2

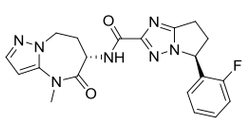
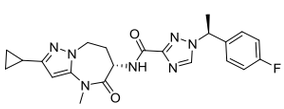
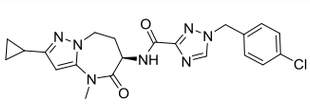
Ejemplo 652 0,19 WX Método 028	 1-(2-piridylmetil)-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,65 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,84 (m, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 4,18 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 1H), 1,93 – 1,90 (m, 1H), 0,96 – 0,93 (m, 2H), 0,76 – 0,74 (m, 2H).	R_T = 0,747 min, m/z = 407,2.
Ejemplo 653 0,11 WX Método 025	 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,52 – 4,38 (m, 2H), 4,29 – 4,26 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H).	R_T = 1,05 min, *m/z* = 385,1
Ejemplo 654 0,11 WX Método 025	 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,53 – 4,49 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).	R_T = 1,17 min, *m/z* = 399,2
Ejemplo 655 0,14	 1-[(3-fluoro-2-piridil)metil]	Un solo estereoisómero	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H),	R_T = 1,35 min, m/z =

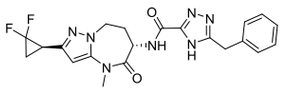
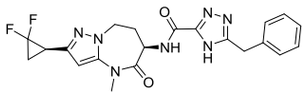
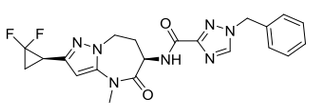
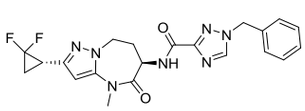
WX Método 025	-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	conocido	5,99 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,75 – 0,69 (m, 2H).	425,2
Ejemplo 656 0.061 WX Método 022	 1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,62 (s, 1H), 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,52 – 4,47 (m,1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,81 – 2,80 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H).	R_T = 1,21 min, m/z = 401,1
Ejemplo 657 0.074 WX Método 022	 1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,62 (s, 1H), 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).	R_T = 1,26 min, m/z = 415,1
Ejemplo 658 0.054 GNT_E425_651	 1-[(3-cloro-2-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pi	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,62 (s, 1H), 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,52 – 4,47	R_T = 1,44 min, m/z = 441,1

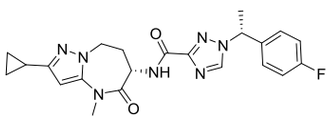
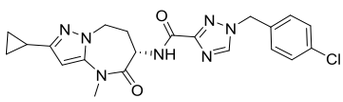
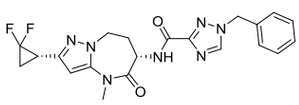
WX Método 024	razolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida		(m,1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,81 – 2,80 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H).	
Ejemplo 659 0.035 WX Método 091	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,57 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 4H).	RT = 1,819 min; m/z = 398,1
Ejemplo 660 0.062 WX Método 091	 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,60 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 4H).	RT = 1,817 min; m/z = 416,2
Ejemplo 661 0.057 WX Método 091	 1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,61 (s, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,31 – 2,15 (m, 4H).	R_T = 1,852 min; m/z = 416,1
Ejemplo 662 0.063 WX	 1-bencil-N-(6S)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-	Un sólo estereoisómero descono	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,57 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H),	R_T = 1,449 min, m/z =

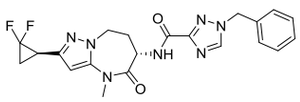
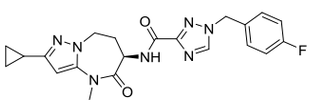
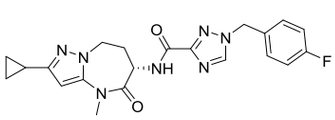
Método 082	7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	cido	4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,27 – 4,23 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,83 – 2,80 (m, 1H), 2,66 – 2,48 (m, 8H), 2,26 – 2,24 (m, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 2H).	493,3
Ejemplo 663 0,42 WX Método 031	 1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,63 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56–7,52 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 6,33–6,31 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,55 – 4,42 (m, 2H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 1H).	R_T = 1,068 min, m/z = 381,2
Ejemplo 664 0,73 WX Método 031	 1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,61 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 4H).	R_T = 1,165 min, m/z = 395,2
Ejemplo 665 0,74 WX Método 031	 1-[(2-metil-3-piridil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ8,62 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,25 –	R_T = 1,287 min, m/z = 421,3

	-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida		4,15 (m, 1H), 3,33 – 3,32 (m, 3H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,78 – 0,70 (m, 2H).	
Ejemplo 666 0,04 WX Método 127	 (5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 4,53 – 4,49(m, 1H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,37 – 3,33 (m, 3H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H).	R_T = 0,91 min, *m/z* = 424,2
Ejemplo 667 0,53 WX Método 127	 (5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 5,80 – 5,76 (m, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,37 – 3,33 (m, 3H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H).	R_T = 0,92 min, *m/z* = 424,2
Ejemplo 668 0.022 WX	 (5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihi	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H),	R_T = 0,76 min, *m/z* = 410,0

Método 128	dro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida		5,77 (dd, *J* = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,38 (m, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,74 – 2,68 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H).	
Ejemplo 669 0,61 WX Método 128	 (5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazol-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ7,52 (s, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 5,80 – 5,76 (m, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H).	R_T = 0,75 min, *m/z* = 410,0
Ejemplo 670 0,0266 Tabla quiral 1	 N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-[rac-(1S)-1-(4-fluorofenilo)etil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (s, 1H), 7,39 (ddd, J = 9,0, 5,4, 0,5 Hz, 2H), 7,28 – 7,11 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 0H), 3,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,33 (s, 0H), 1,94 – 1,67 (m, 4H), 0,96 – 0,50 (m, 3H).	438,2
Ejemplo 671 8,2 Tabla quiral 1	 (R)-1-(4-clorobencil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carb	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,22 (m, 4H), 6,06 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,27 (dd, J = 21,5, 13,3 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,01 – 1,68 (m, 1H),	440,1 4,55 min

	oxamida		1,05 – 0,47 (m, 2H).	
Ejemplo 672 0.056 Tabla quiral 1	 5-bencil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeross	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,37 – 7,10 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 4,39 – 4,23 (m, 1H), 4,23 – 4,01 (m, 3H), 3,22 (s, 4H), 3,00 – 2,76 (m, 1H), 2,68 – 2,53 (m, 1H), 2,09 – 1,69 (m, 1H).	442,1 4,19 min
Ejemplo 673 0,0412 Tabla quiral 1	 5-bencil-N-[rac-(6R)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,45 – 7,14 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 4,43 – 4,21 (m, 2H), 4,15 (d, J = 31,7 Hz, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,93 (td, J = 12,0, 8,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 0H), 2,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H).	442,2 4,20 min
Ejemplo 674 3,9 81599331 Tabla quiral 1	 1-bencil-N-[rac-(6R)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,21 (m, 5H), 6,27 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,05 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,89 (d, J = 8,1 Hz, 0H), 2,13 – 1,42 (m, 1H).	442,2 4,32 min
Ejemplo 675 0,0164 Tabla quiral 1	 1-bencil-N-[rac-(6R)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1S)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazo	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,21 (m, 5H), 6,29 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,41 – 4,07 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,02 – 2,70 (m, 1H), 2,59 (s, 0H), 2,44 – 2,28 (m, 1H),	442,2 4,33 min

	l-3-carboxamida		2,09 – 1,70 (m, 2H).	
Ejemplo 676 3,1 Tabla quiral 1	 N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1-[rac-(1R)-1-(4-fluorofenilo)etil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 2H), 7,25 – 7,06 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,40 – 4,16 (m, 3H), 4,15 – 3,98 (m, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 5H), 2,57 (tt, J = 12,8, 8,1 Hz, 1H), 2,32 (td, J = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 0,94 – 0,78 (m, 2H), 0,71 – 0,58 (m, 2H).	438,2 4,47 min
Ejemplo 677 0,00758 Tabla quiral 1	 1-[(4-clorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,20 (m, 4H), 6,06 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,40 – 3,99 (m, 3H), 3,26 – 3,13 (m, 4H), 2,43 – 2,24 (m, 1H), 1,99 – 1,70 (m, 1H), 0,98 – 0,51 (m, 4H).	440,1 4,55 min
Ejemplo 678 5,3 Tabla quiral 1	 1-[(4-clorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,29 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,98 – 2,85 (m, 1H), 2,67 – 2,51 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 2,04 – 1,79 (m, 2H).	442,1 4,34 min

Ejemplo 679 0,0216 Tabla quiral 1	 1-bencil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37 – 4,24 (m, 2H), 4,23 – 4,10 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,66 – 2,50 (m, 1H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H).	442,2 4,33 min
Ejemplo 680 9,2 Tabla quiral 1	 1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6R)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, 7,15 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,36 – 4,18 (m, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,64 – 2,51 (m, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 0,92 – 0,79 (m, 2H), 0,74 – 0,59 (m, 2H).	424,2 4,25 min
Ejemplo 681 0,0237 Tabla quiral 1	 1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,36 – 4,18 (m, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,64 – 2,51 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 0,92 – 0,79 (m, 2H), 0,74 – 0,59 (m, 2H).	424,2 4,25 min

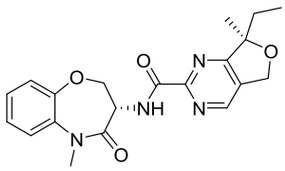
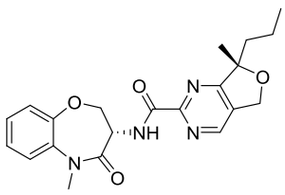
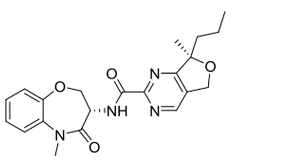
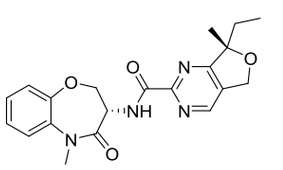
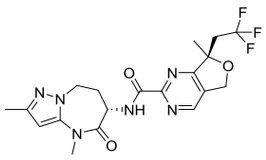
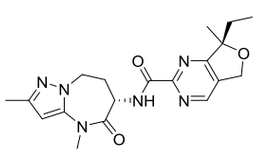
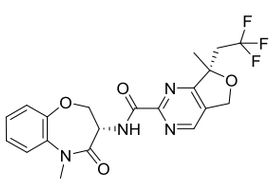
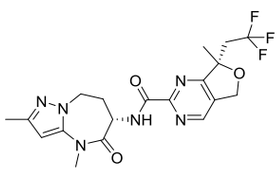
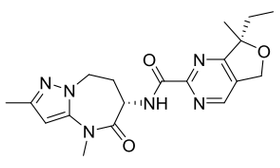
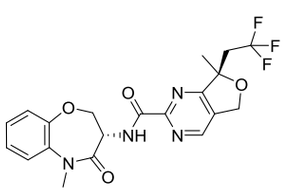
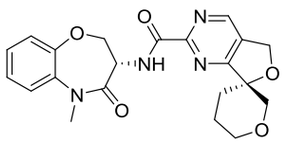
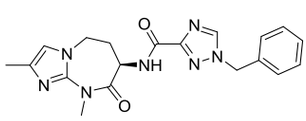
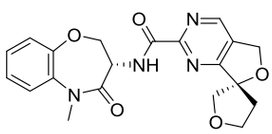
Ejemplo 682 0,0738 81604618 Tabla quiral 1	 (7R)-7-etil-7-metil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,99 – 8,86 (m, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 1H), 7,43 – 7,18 (m, 3H), 5,12 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 2H), 4,88 (dt, J = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 4,68 – 4,41 (m, 2H), 3,34 (s, 4H), 1,93 – 1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	383,1 4,45 min
Ejemplo 683 0,0109 Tabla quiral 1	 (7S)-7-metil-7-propil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,00 – 8,89 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 5,18 – 5,05 (m, 2H), 4,88 (dt, J = 11,1, 7,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,97 (s, 0H), 1,05 – 0,88 (m, 0H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	397,2 4,88 min
Ejemplo 684 0.163 Tabla quiral 1	 rac-(7R)-7-metil-7-propil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 – 8,80 (m, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 0H), 7,43 – 7,20 (m, 2H), 5,20 – 5,00 (m, 1H), 5,01 – 4,79 (m, 1H), 4,68 – 4,36 (m, 1H), 1,99 – 1,63 (m, 1H), 1,40 (s, 2H), 0,97 (d, J = 7,1 Hz, 0H), 0,88 – 0,70 (m, 2H).	397,2 4,86 min
Ejemplo 685 0,0214		Un sólo estereoisómero descono	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,00 – 8,84 (m, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,20 (m, 2H), 5,12	383,2 4,45 min

Tabla quiral 1	rac-(7S)-7-etil-7-metil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	cido	(dd, J = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 4,99 – 4,77 (m, 0H), 4,71 – 4,38 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,96 – 1,66 (m, 1H), 1,41 (s, 2H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 2H).	
Ejemplo 686 1,1 Tabla quiral 1	 rac-(7R)-7-metil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,08 – 8,95 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,24 – 5,10 (m, 2H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 14,6, 7,9 Hz, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,03 – 2,86 (m, 2H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).	439,2 4,02 min
Ejemplo 687 0.251 Tabla quiral 1	 rac-(7R)-7-etil-7-metil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,18 – 5,05 (m, 2H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 14,6, 8,0 Hz, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,77 – 2,61 (m, 1H), 2,31 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,91 – 1,72 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,74 (t, 7,4 Hz, 3H).	385,2 3,73 min
Ejemplo 688 0,0437 Tabla quiral 1	 rac-(7S)-7-metil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihid	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,06 – 8,97 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 5,25 – 5,10 (m, 2H), 4,95 – 4,84 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,3,	437,1 4,79 min

	ro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida		9,9 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9, 7,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,42 – 3,22 (m, 1H), 3,06 – 2,86 (m, 2H), 1,51 (s, 3H).	
Ejemplo 689 0.176 Tabla quiral 1	 rac-(7S)-7-metil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,07 – 8,96 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,24 – 5,10 (m, 2H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,03 – 2,86 (m, 2H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).	439,2 4,02 min
Ejemplo 690 1,1 81618025 Tabla quiral 1	 rac-(7S)-7-etil-7-metil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 – 8,64 (m, 1H), 6,15 (s, 0H), 5,12 (dd, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,50 – 3,97 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,67 (d, J = 8,0 Hz, 0H), 2,33 (dd, J = 12,2, 6,6 Hz, 0H), 2,18 (s, 1H), 1,96 – 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 1H), 0,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H).	385,2 3,73 min
Ejemplo 691 0,0228 Tabla quiral 1	 rac-(7R)-7-metil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,06 – 8,97 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 5,25 – 5,10 (m, 2H), 4,95 – 4,83 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 11,3, 9,9 Hz, 1H), 4,50 (dd, 3H), 3,03 – 2,86 (m, 2H), 1,51 (s, 3H).	437,1 4,80 min

Ejemplo 692 0.113 Tabla quiral 1	 rac-(7R)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 – 8,84 (m, 1H), 7,65 – 7,45 (m, 0H), 7,42 – 7,15 (m, 2H), 5,15 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 0H), 4,67 – 4,31 (m, 1H), 3,96 – 3,41 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,17 – 1,52 (m, 1H).	411,2 4,07 min
Ejemplo 693 0,0305 Tabla quiral 1	 1-bencil-N-[rac-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1.3]diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 3H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 14,3, 7,8 Hz, 1H), 3,86 (ddd, J = 14,3, 12,8, 6,6 Hz, 1H), 3,35 – 3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,62 – 2,50 (m, 0H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,10 (d, J = 1,0 Hz, 2H).	380,2 2,81 min
Ejemplo 694 0,0722 Tabla quiral 1	 rac-(7S)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 – 8,92 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 5,15 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,89 (dt, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 4,63 – 4,45 (m, 2H), 4,10 – 3,84 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,36 – 3,25 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 2H).	397,1 3,92 min

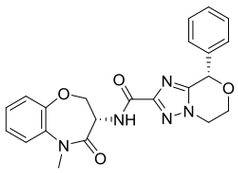
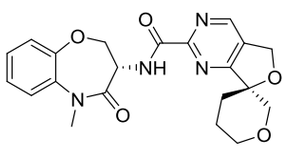
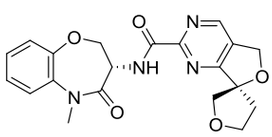
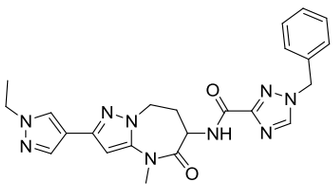
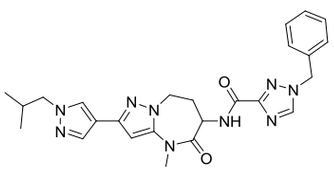
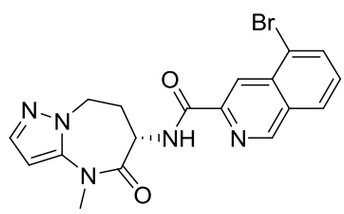
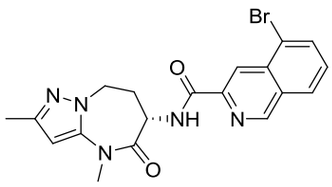
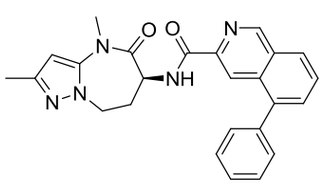
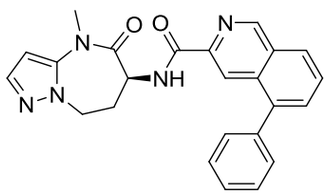
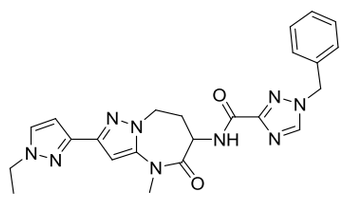
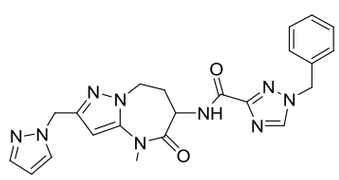
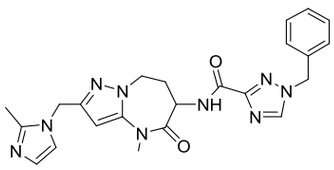
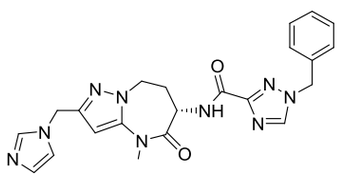
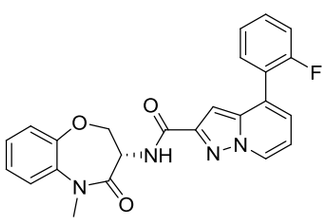
Ejemplo 695 0.694 Tabla quiral 1	 rac-(8S)-8-fenil-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[5,1-c][1.4]oxazin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	Sin RMN < 2,9 mg islado	420,2 4,82 min
Ejemplo 696 0.120 Tabla quiral 1	 rac-(7S)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,00 – 8,91 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 5,15 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,94 – 4,82 (m, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 2H), 3,90 – 3,82 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,61 – 3,47 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,39 – 3,23 (m, 2H), 2,12 – 1,95 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,73 – 1,64 (m, 1H).	411,2 4,07 min
Ejemplo 697 Tabla quiral 1	 rac-(7R)-N-[rac-(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidrofurano]-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,08 – 8,80 (m, 1H), 7,70 – 7,42 (m, 0H), 7,41 – 7,16 (m, 2H), 5,15 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,01 – 4,79 (m, 0H), 4,73 – 4,37 (m, 1H), 4,20 – 3,81 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,27 (ddd, J = 7,1, 6,3, 3,6 Hz, 1H).	397,1 3,92 min

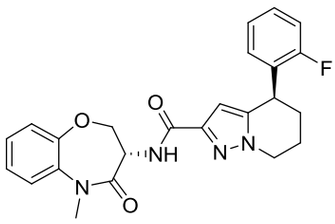
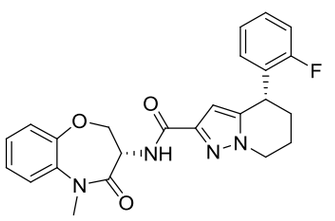
TABLE 5

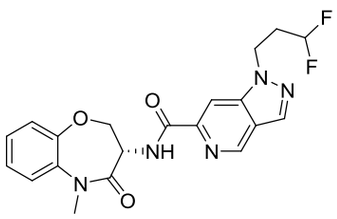
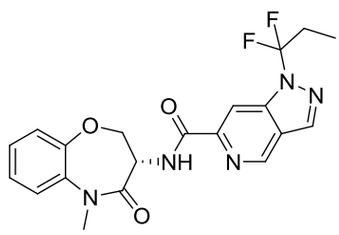
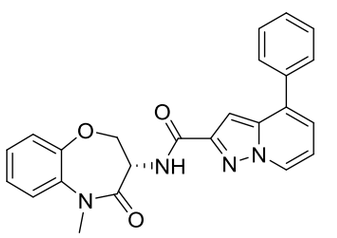
Ejemplo **Ki (μM)** **Método(s)**	**Estructura**	**Estéreo**	**^{1}H NMR**	**EM (m/z)**
Ejemplo 698 0.027 Suzuki Método 1	 1-bencil-N-[2-(1-etilpirazol-4-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,21 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 4,24 – 4,09 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	460,2 4,04 min
Ejemplo 699 0.053 Suzuki Método 1	 1-bencil-N-[2-(1-isobutilpirazol-4-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,46 – 4,29 (m, 2H), 4,25 – 4,11 (m, 1H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	488,2 4,51 min
Ejemplo 700 0.448 Método B	 5-bromo-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-piraz	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,58 (t, J =	414,0 5,10 min

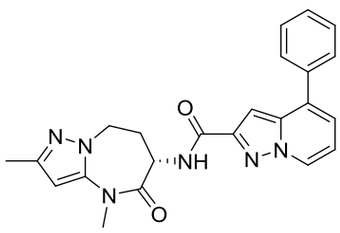
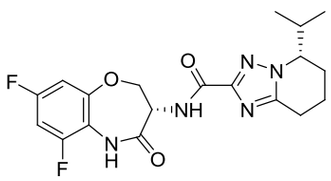
	olo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]isoquinoline-3-carboxamida		0,9 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,37 (m, 2H), 4,33 – 4,19 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H).	
Ejemplo 701 0.618 Método B	 5-bromo-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]isoquinoline-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,40 – 8,31 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,89 (d, *J* = 0,4 Hz, 0H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,19 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H).	428,0 5,32 min
Ejemplo 702 0.033 Método B y Suzuki Método 1	 5-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]isoquinoline-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,44 – 8,18 (m, 2H), 7,97 – 7,79 (m, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).	426,1 7,20 min

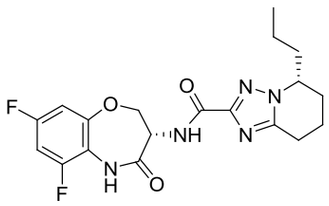
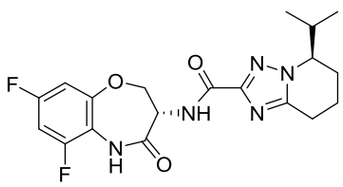
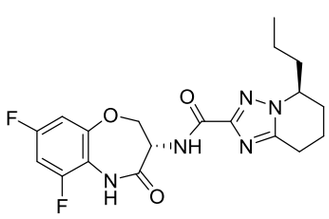
Ejemplo 703 0.024 Método B y Suzuki Método 1	 5-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]isoquinoline-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 9,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,40 – 8,25 (m, 2H), 7,97 – 7,79 (m, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 6H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 2H), 4,32 – 4,17 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 1H).	412,1 6,97 min
Ejemplo 704 0.095 Suzuki Método 1	 1-bencil-N-[2-(1-etilpirazol-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,25 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,44 – 4,33 (m, 2H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).	460,2 5,45 min
Ejemplo 705 0.114 MÉTODO GH5	 1-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(pirazol-1-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 6,25 (dd, J = 2,3, 1,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,32 – 5,20 (m, 2H), 4,38 – 4,25 (m, 2H), 4,16 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H).	

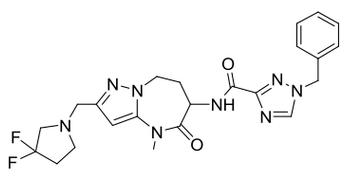
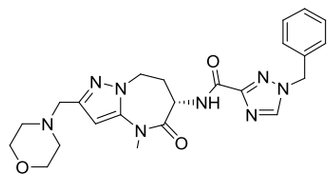
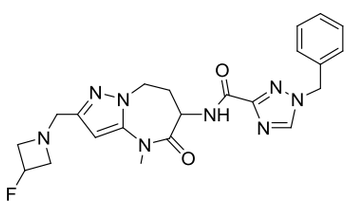
Ejemplo 706 0.413 MÉTODO GH5	 1-bencil-N-[4-metil-2-[(2-metilimidazol-1-il)metil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 5H), 7,08 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,12 – 4,96 (m, 2H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,16 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,68 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H). TR de CLEM = 2,66 min [método de 10 min], m/z = 460,2 [M + H]+.
Ejemplo 707 0.053 MÉTODO GH5	 (S)-1-bencil-N-[2-(imidazol-1-ilmetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 7,19 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,20 – 5,07 (m, 2H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,17 (ddd, J = 14,6, 12,7, 6,7 Hz, 1H), 3,22 – 3,19 (m, 3H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H).
Ejemplo 708 0.004 MÉTODO GH6	 4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazol	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (dt, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dddd, J = 8,4, 7,2, 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,46 –

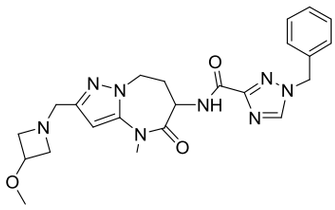
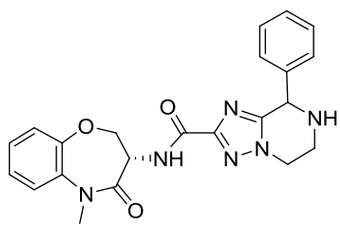
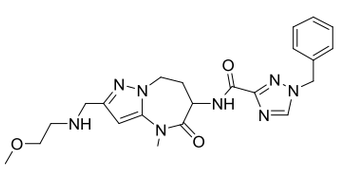
	o[1,5-a]piridin-2-carboxamida		7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).
Ejemplo 709 0.034 MÉTODO GH8	 (4R)-4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,11 (m, 4H), 6,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,20 – 1,99 (m, 3H), 1,99 – 1,84 (m, 1H).
Ejemplo 710 0.009 MÉTODO GH8	 (4S)-4-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,12 (m, 4H), 6,04 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,19 – 2,00 (m, 3H), 1,90 (q, J = 10,1 Hz, 1H).

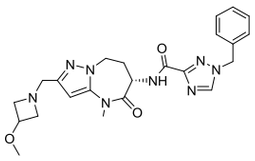
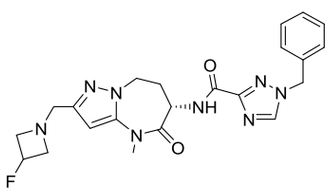
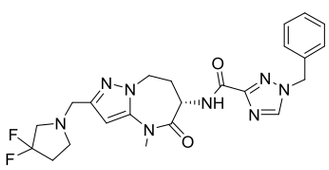
Ejemplo 711 0.073 MÉTODO GH7	 1-(3,3-difluoropropil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 6,15 (tt, J = 56,2, 4,4 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 10,5, 8,2 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 – 4,49 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,47 – 2,36 (m, 2H).
Ejemplo 712 0.004 MÉTODO GH7	 1-(1,1-difluoropropil)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,25 (p, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 4,92 (dt, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 4,65 – 4,46 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,86 – 2,70 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
Ejemplo 713 0.005 MÉTODO GH6	 4-fenil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (dt, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,61 – 7,45 (m, 4H), 7,41 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,45 (dd,

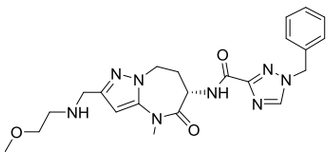
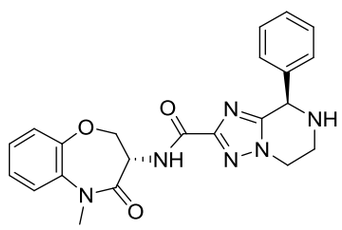
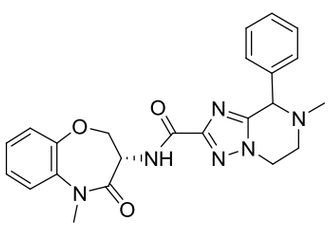
			J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).	
Ejemplo 714 0.013 MÉTODO GH6	 (S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (dt, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,41 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 14,5, 7,9 Hz, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,18 (s, 3H).	
Ejemplo 715 0.005 GZ_chiral_1	 (5S)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,4, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	406,1 4,60 min

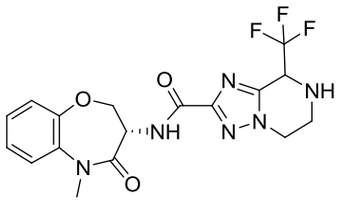
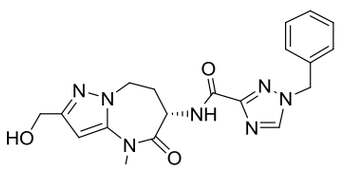
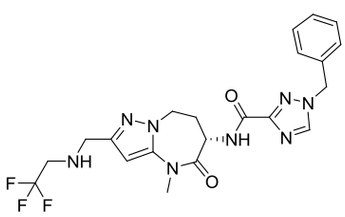
Ejemplo 716 0.003 GZ_chiral_1	 (5R)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-propil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	Ninguno	406,1 4,68 min
Ejemplo 717 0.207 GZ_chiral_1	 (5R)-N-[(3S)-6,8-difluoro-4-oxo-3,5-dihidro-2H-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,4, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	406,1 4,58 min
Ejemplo 718 0.007 GZ_chiral_1	 (5R)-(S)-N-((S)-6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-5-pro	Un sólo estereoisómero desconocido	Ninguno	406,1 4,68 min

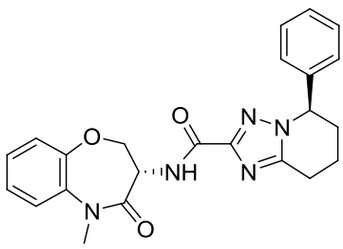
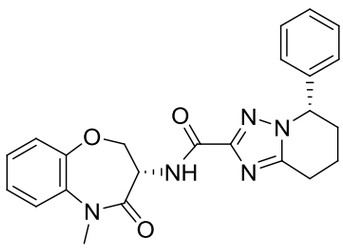
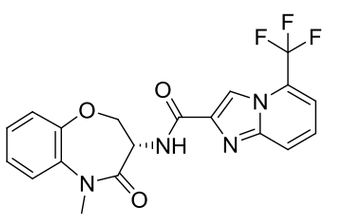
	pil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida			
Ejemplo 719 0.214 MÉTODO GZ9	 1-bencil-N-[2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (qd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 2H), 4,15 (ddd, *J* = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (q, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,43 – 2,10 (m, 3H)	485,2 2,88 min
Ejemplo 720 0.155 Método GZ9	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,48 – 3,21 (m, 5H), 2,59 (m, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 5H).	465,2 2,55 min
Ejemplo 721 0.355 Método GZ9	 1-bencil-N-[2-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26 – 5,01 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 4H), 3,27 – 3,06 (m, 5H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m,	453,2 2,58 min

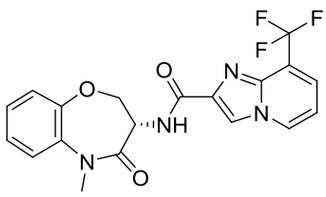
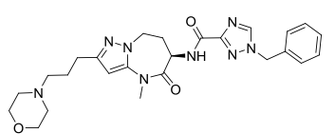
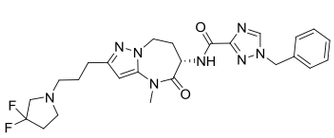
			1H).	
Ejemplo 722 0.444 Método GZ9	 1-bencil-N-[2-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	465,2 2,66 min
Ejemplo 723 0.206 **MÉTODO GZ6**	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,11 (m, 9H), 5,20 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 – 4,75 (m, 1H), 4,56 (ddd, *J* = 11,5, 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 6,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,37 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 4H).	419,1 3,26 min
Ejemplo 724 0.598 Método GZ9	 1-bencil-N-[2-[(2-metoxietilamino)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	453,2 2,62 min

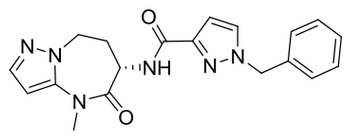
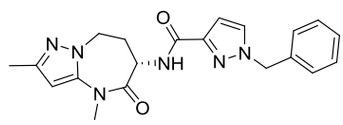
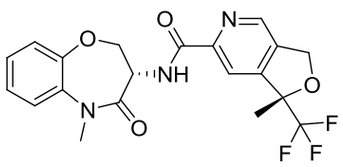
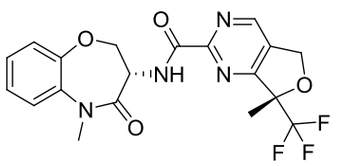
Ejemplo 725 0.172 Método GZ9	 (S)-1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero desconocido	^{1}H RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,94 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,32 (m, 4H), 3,18 (ds, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	465,2 2,62 min
Ejemplo 726 0.142 Método GZ9	 (S)-1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26 – 5,01 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 4H), 3,27 – 3,06 (m, 5H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	453,2 2,59 min
Ejemplo 727 0.059 Método GZ9	 (S)-1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (qd, J = 7,9, 2,4 Hz, 2H), 4,15 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (q, J = 13,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,43 – 2,10 (m, 3H).	485,2 2,86 min

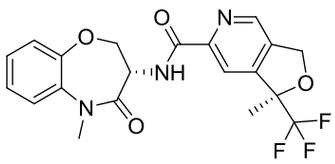
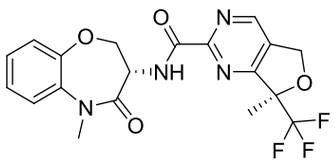
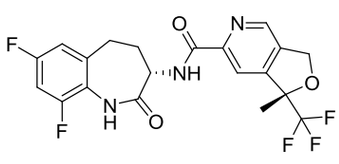
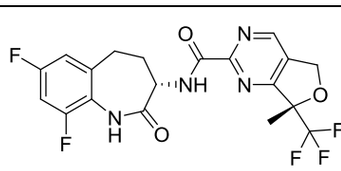
Ejemplo 728 0.225	 (S)-1-bencil-N-(2-(((2-metoxietilo)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	453,2 2,65 min
Ejemplo 729 0.074 (purificación del Ej. 723)	 (8R)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 9H), 5,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,37 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 4H).	419,1 3,26 min
Ejemplo 730 0.112 Método GZ17	 7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,17 (m, 9H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 2H), 4,45 – 4,27 (m, 3H), 3,28 (d, J = 1,9 Hz, 4H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,21 (s, 3H)	433,2 4,29 min

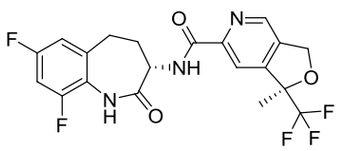
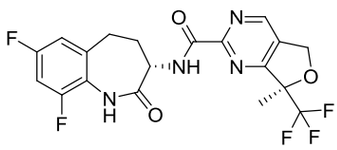
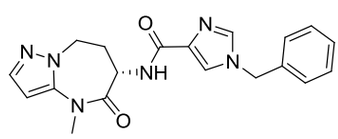
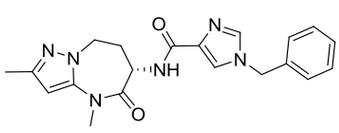
Ejemplo 731 0.309	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 4H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,85 (dtd, *J* = 11,5, 7,8, 3,8 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,43 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 1H).	411,1 3,87 min
Ejemplo 732 0.061	 1-bencil-N-[(6S)-2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,10 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,45 – 4,24 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H)	396,1 3,14 min
Ejemplo 733 0.068	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 2H), 3,33 – 3,15 (m, 4H), 2,77 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,29 (m, 1H)	477,2 3,18 min

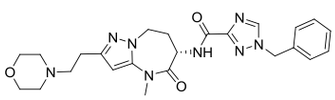
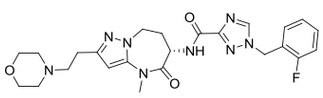
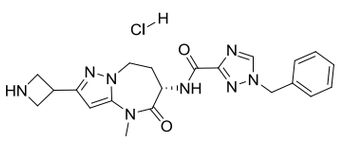
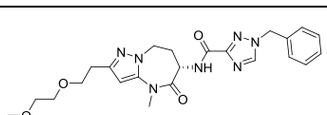
Ejemplo 734 0.149	 (5R)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,11 – 2,89 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 1H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,87 (h, J = 5,9, 5,4 Hz, 2H)	418,2 11,60
Ejemplo 735 0.013	 (5S)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,20 (s, 3H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,38 (dt, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,86 (p, J = 6,3 Hz, 2H)	418,1 11,72
Ejemplo 736 0.070 Método GZ20	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometilo)imid	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 4,91 (dt, J	405,0 6,00

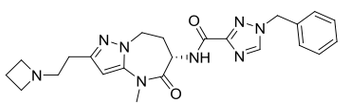
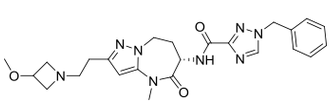
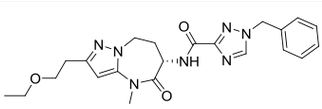
	azo[1,2-a]piridin-2-carboxamida		= 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H)	
Ejemplo 737 TBD Método GZ20	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 2H), 3,35 (s, 3H)	405,0 4,81
Ejemplo 738 4.018 (Purificación del Ej 662)	 1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-(3-morfolinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,33 – 4,30 (m, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,83 – 2,80 (m, 1H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 6H), 2,26 – 2,24 (m, 1H), 1,89 – 1,86 (m, 2H).	493,3
Ejemplo 739 0.036 WX Método 211	 1-bencil-N-[(6S)-2-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,32 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,21 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,07 – 3,03 (m, 2H), 2,91 – 2,83 (m, 3H), 2,68 – 2,65 (m, 4H), 2,36 – 2,27 (m, 3H), 1,91 – 1,87 (m, 2H).	513,2

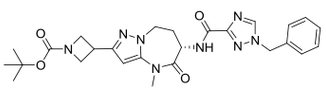
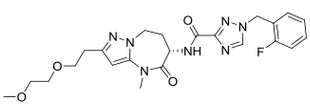
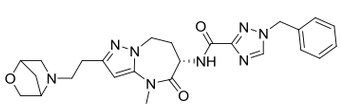
Ejemplo 740 0.137 WX Método 182	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 5H), 6,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,46 – 4,44 (m, 1H), 4,34 – 4,31 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,89 – 2,82 (m, 1H), 2,34 – 2,28 (m, 1H).	365,0
Ejemplo 741 0,14 WX Método 182	 1-bencil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 7,71 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,39 – 6,34 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,66 – 4,65 (m, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 1H), 2,39 – 2,37 (m, 4H)	379,0
Ejemplo 742 0,01 WX Método 186	 (1S)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 8,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,27 – 7,26 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,14 – 5,05 (m, 1H), 4,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,71 (s, 3H)	422,2
Ejemplo 743 0.017 WX Método 188	 (7S)-7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 9,00 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,72 – 4,67 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).	423,0

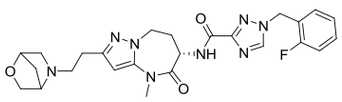
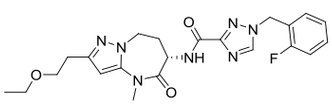
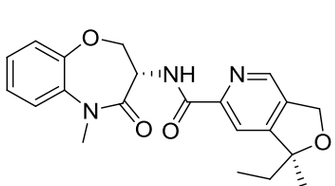
Ejemplo 744 0,01 WX Método 186	 (1R)-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 8,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,26 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5.148 – 5,05 (m, 1H), 4,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,71 (s, 3H)	422,2
Ejemplo 745 0.012 WX Método 188	 (7R)-7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 9,00 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,72 – 4,67 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).	423,0
Ejemplo 746 0.023 WX Método 184	 (1S)-1-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 8,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,79 – 4,70 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,72 (s, 3H)	442,2
Ejemplo 747 0.042 WX Método 188	 (7S)-7-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,99 (s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 3,04 – 2,98 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 1,76 (s, 3H).	443,0

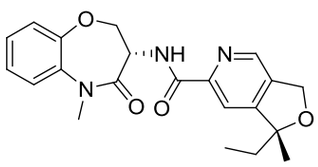
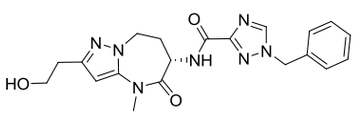
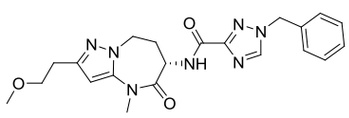
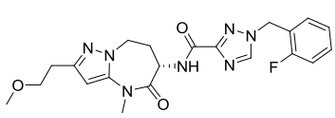
Ejemplo 748 0.014 WX Método 184	 (1R)-1-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-1-(trifluorometil)-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 8,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,79 – 4,70 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,72 (s, 3H)	442,2
Ejemplo 749 0.012 WX Método 188	 (7R)-7-metil-N-[(3S)-7,9-difluoro-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-3-il]-7-(trifluorometil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,99 (s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 3,04 – 2,98 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 1,76 (s, 3H).	443,0
Ejemplo 750 0.066 WX Método 184	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]imidazole-4-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,41 (m, 5H), 6,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,44 – 4,37 (m, 2H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H).	365,1
Ejemplo 751 0.044 WX Método 184	 1-bencil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]imidazole-4-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,77 – 2,71 (m, 1H), 2,32 – 2,28 (m, 4H)	379,1

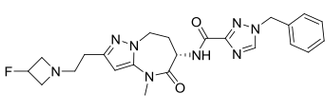
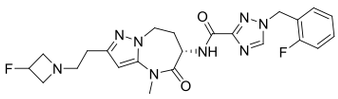
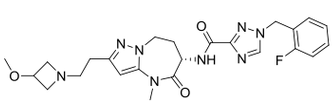
Ejemplo 752 0.116 WX Método 199	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,53 – 4,50 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,23 – 4,21 (m, 1H), 3,73 – 3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,86 – 2,81 (m, 3H), 2,72 – 2,67 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 4H), 2,26 – 2,24 (m, 1H).	479,2
Ejemplo 753 0.074 WX Método 199	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morfolinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,41 – 7,38 m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,23 – 4,21 (m, 1H), 3,73 – 3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,86 – 2,81 (m, 3H), 2,72 – 2,67 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 4H), 2,26 – 2,23 (m, 1H).	497,2
Ejemplo 754 0.411 WX Método 213	 1-bencil-N-[(6S)-2-(azetidin-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;hidrocloride	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53 – 4,50 (m, 1H), 4,47 – 4,14 (m, 7H), 3,34 (s, 3H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H)	421,2
Ejemplo 755 0.124 WX	 1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-ox	Un sólo estereoisómero descono	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,44 – 4,40 (m, 1H),	468,2

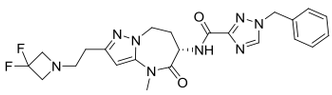
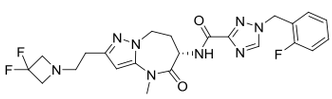
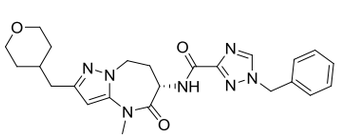
Método 192	o-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	cido	4,27 – 4,20 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 – 3,51 (m, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,79 – 2,71 (m, 3H), 2,16 – 2,13 (m, 1H).	
Ejemplo 756 0.623 WX Método 198	 1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,36 – 3,34 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,32 – 3,30 (m, 2H), 2,87 – 2,78 (m, 3H), 2,67 – 2,63 (m, 2H), 2,25 – 2,22 (m, 1H), 2,15 – 2,10 (m, 2H).	449,0
Ejemplo 757 0.168 WX Método 194	 1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 – 2,80 (m, 3H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 1H)	479,1
Ejemplo 758 0.086 WX Método	 1-bencil-N-[(6S)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,44 – 4,41 (m, 1H), 4,36 – 4,30 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 3,61 (t, J =	438,2

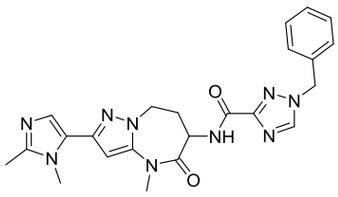
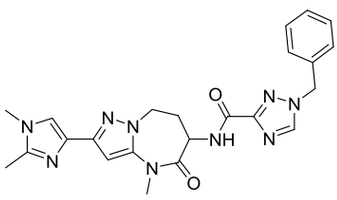
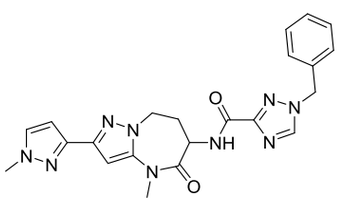
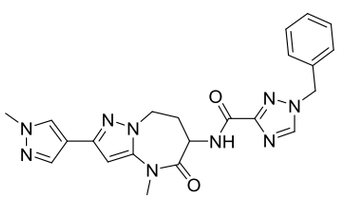
190	3-carboxamida		6,8 Hz, 2H), 3,45 – 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,78 – 2,74 (m, 3H), 2,17 – 2,13 (m, 1H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	
Ejemplo 759 0.024 WX Método 212	 terc-butil-3-[(6S)-6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonilo)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-2-il]azetidin-1-carboxilato	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,44 – 4,19 (m, 4H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (s, 1H), 1,46 (s, 9H)	421,2 (M-100+1)
Ejemplo 760 G03086942 0.077 WX Método 192	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 3,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,52 – 3,51 (m, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,78 – 2,75 (m, 3H), 2,19 – 2,14 (m, 1H).	508,2 (M+Na)+
Ejemplo 761 0.159 WX Método 203	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,55 – 4,52 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,64 – 3,61 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,93 – 2,77 (m, 6H), 2,62 – 2,59 (m, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 1H), 1,92 – 1,89 (m,	491,2

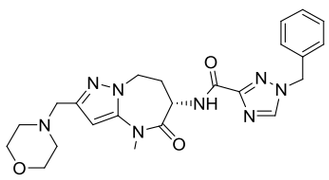
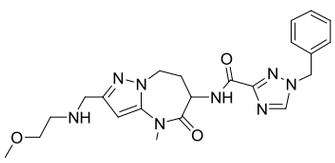
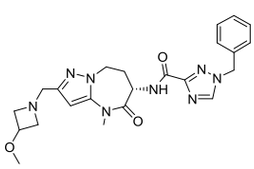
			1H), 1,78 – 1,75 (m, 1H).	
Ejemplo 762 0.182 WX Método 203	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,55 – 4,52 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,64 – 3,61 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,93 – 2,77 (m, 6H), 2,62 – 2,59 (m, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 1H), 1,92 – 1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,75 (m, 1H).	509,2
Ejemplo 763 0.073 WX Método 190	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-(2-etoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,78 – 2,70 (m, 3H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,08 (t, J =7,2 Hz, 3H).	456,1
Ejemplo 764 0.267 WX Método 209	 (1S)-1-etil-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,91 – 4,85 (m, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 2H), 3,35 – 3,34 (m, 3H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 0,68 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	382,1

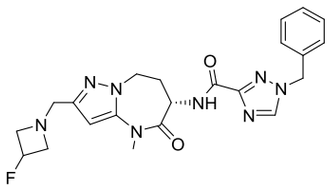
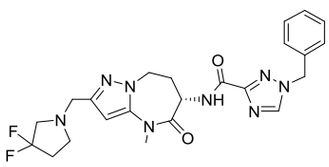
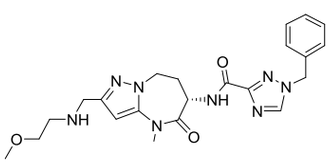
Ejemplo 765 0.015 WX Método 208	 (1R)-1-etil-1-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-3H-furo[3,4-c]piridin-6-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,33 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,15 – 5,12 (m, 1H), 4,66 – 4,62 (m, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,76 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	382,1
Ejemplo 766 0.084 WX Método 207	 1-bencil-N-[(6S)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 – 3,33 (m, 3H), 2,92 – 2,77 (m, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 1H)	410,2
Ejemplo 767 0.064 WX Método 196	 1-bencil-N-[(6S)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 4,34 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 3,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,87 – 2,83 (m, 3H), 2,27 – 2,21 (m, 1H).	424,2
Ejemplo 768 0.051 WX Método 196	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-(2-metoxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-i	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,22 – 7,09 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H),	442,2

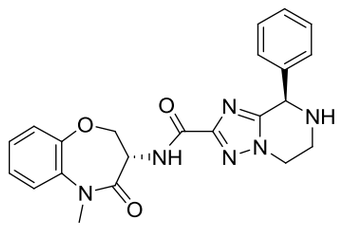
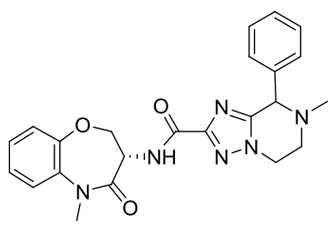
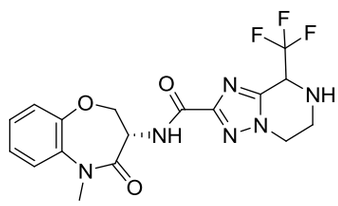
	l]-1,2,4-triazol-3-carboxamida		3,35 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,86 – 2,77 (m, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 1H).	
Ejemplo 769 0.233 WX Método 201	 1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,24 – 5,18 (m, 0,5H), 5,09 – 5,04 (m, 0,5H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 5H), 2,91 – 2,81 (m, 3H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 1H)	467,2
Ejemplo 770 0.337 WX Método 201	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,33 – 5,25 (m, 0,5H), 5,22 – 5,18 (m, 0,5H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,36 – 4,33 (m, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,21 – 3,18 (m, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 3H), 2,29 – 2,25 (m, 1H).	485,2
Ejemplo 771 0.172 WX Método 194	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 4,06 – 4,04 (m, 1H), 3,65 – 3,61 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,03 – 3,00	497,1

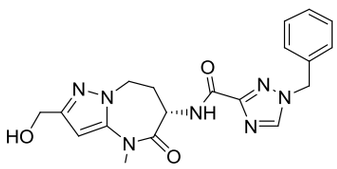
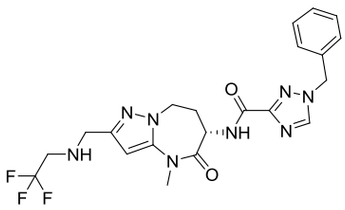
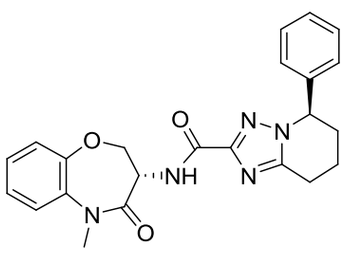
			(m, 2H), 2,87 – 2,80 (m, 3H), 2,68 – 2,66 (m, 2H), 2,28 – 2,20 (m, 1H).	
Ejemplo 772 0.115 WX Método 205	 1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 5H), 6,21(s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 3,67 (t, J = 12,0 Hz, 4H), 3,35(s, 3H), 2,97 – 2,82 (m, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 1H).	485,2
Ejemplo 773 0.189 WX Método 205	 1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 1H), 3,65 (t, J = 12,0 Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,97 – 2,82 (m, 3H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 1H).	503,2
Ejemplo 774 0.037 WX Método 210	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 2H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,62 (m, 2H), 1,35 – 1,31 (m, 2H).	464,2

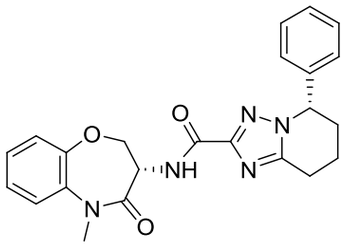
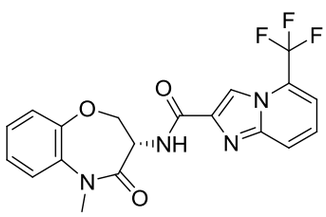
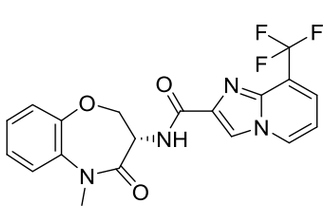
Ejemplo 775 0.183 Suzuki_Método_2	 1-bencil-N-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 63,8, 0,6 Hz, 1H), 2,71 – 2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H)	460,2 2,76 min
Ejemplo 776 0.212 Suzuki_Método_2	 1-bencil-N-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,46 – 7,23 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,73 – 2,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)	460,2 2,72 min
Ejemplo 777 0.070 Suzuki_Método_2	 1-bencil-N-(4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,20 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 4H).	446,2 3,67 min
Ejemplo 778 0.171 Suzuki_Método_1	 1-bencil-N-(4-metil-2-(1-metil	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,19 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,48 (s,	446,2 3,63 min

	-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		2H), 4,45 – 4,08 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (s, 4H), 2,44 – 2,24 (m, 1H)	
Ejemplo 779 0.155 (separación quiral del Ej. 443)	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(morfolinometil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,48 – 3,21 (m, 5H), 2,59 (m, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 5H).	465,2 2,55 min
Ejemplo 780 0.598 MÉTODO GZ7	 1-bencil-N-[2-[(2-metoxietilamino)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Mezcla de enantiómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	453,2 2,62 min
Ejemplo 781 0.172 CHIRAL SEP	 (S)-1-bencil-N-(2-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero desconocido	^{1}H RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,94 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,32 (m, 4H), 3,18 (ds, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	465,2 2,62 min

Ejemplo 782 0.142 CHIRAL SEP	 (S)-1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un solo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26 – 5,01 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 4H), 3,27 – 3,06 (m, 5H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	453,2 2,59 min
Ejemplo 783 0.059 CHIRAL SEP	 (S)-1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (qd, J = 7,9, 2,4 Hz, 2H), 4,15 (ddd, J = 14,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H), 3,57 (q, J = 13,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,43 – 2,10 (m, 3H).	485,2 2,86 min
Ejemplo 784 0.225 CHIRAL SEP	 (S)-1-bencil-N-(2-(((2-metoxietilo)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H).	453,2 2,65 min

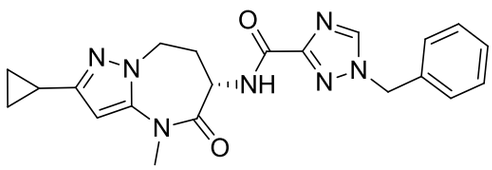
Ejemplo 785 0.074 CHIRAL SEP	 (8R)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 9H), 5,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 3,37 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 4H).	419,1 3,26 min
Ejemplo 786 0.112 MÉTODO GZ17	 7-metil-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-fenil-6,8-dihidro-5H-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,17 (m, 9H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 2H), 4,45 – 4,27 (m, 3H), 3,28 (d, J = 1,9 Hz, 4H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,21 (s, 3H)	433,2 4,29 min
Ejemplo 787 0.309 MÉTODO GZ6	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-8-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pirazine-2-carboxamida	Mezcla de diastereómeros	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 4H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,85 (dtd, *J* = 11,5, 7,8, 3,8 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,43 (ddd, *J* = 9,9, 7,6, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 1H).	411,1 3,87 min

Ejemplo 788 0.061 CHIRAL SEP	 1-bencil-N-[(6S)-2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,10 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,45 – 4,24 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H)	396,1 3,14 min
Ejemplo 789 0.068 MÉTODO GZ8	 1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1.3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 2H), 3,33 – 3,15 (m, 4H), 2,77 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,29 (m, 1H)	477,2 3,18 min
Ejemplo 790 0.149 CHIRAL SEP	 (5R)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6, 9,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,11 – 2,89 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 1H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,87 (h, J = 5,9, 5,4 Hz, 2H)	418,2 11,60

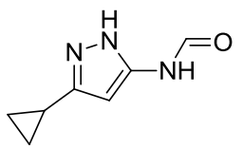
Ejemplo 791 0.013 CHIRAL SEP	 (5S)-N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	Un sólo estereoisómero desconocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,20 (s, 3H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,38 (dt, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,86 (p, J = 6,3 Hz, 2H)	418,1 11,72
Ejemplo 792 0.070 MÉTODO GZ20	 N-[(3S)-5-metil-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-3-il]-5-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 4,91 (dt, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H)	405,0 6,00
Ejemplo 793 TBD MÉTODO GZ20	 (S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1.4]oxazepin-3-il)-8-(trifluorometilo)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	Un solo estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 2H), 3,35 (s, 3H)	405,0 4,81

Los siguientes métodos ejemplifican procesos aumentados de escala para la síntesis de compuestos proporcionados en el presente documento.

Ejemplo A:

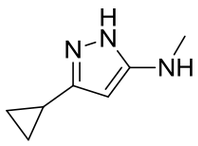


(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



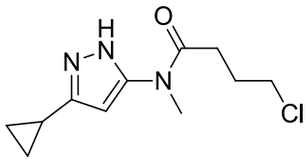
Etapa 1: N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)formamida

Se calentó una mezcla de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (10,0 g, 81,2 mmol) y ácido fórmico (31 ml) a 110 ºC durante 12 h y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10% en diclorometano) para dar N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)formamida (8,0 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la etapa siguiente.



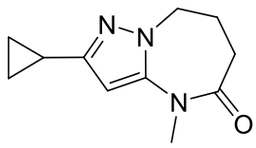
Etapa 2: 3-ciclopropil-N-metil-1H-pirazol-5-amine

A una solución en agitación de N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)formamida (8,0 g, 52,9 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió borohidruro de litio (4,0 g, 105.8 mmol) en pequeñas porciones a 0 ºC. Después de la adición, se agitó la mezcla durante 15 h a 25 ºC y posteriormente se inactivó lentamente mediante la adición de agua (4 ml), hidróxido de sodio acuoso (10%, 4 ml) y agua (12 ml). A la mezcla se le añadió sulfato de sodio anhidro (50 g) y se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-ciclopropil-N-metil-1H-pirazol-5-amina en bruto (6,0 g, 83 %) en forma de un aceite incoloro (92 %) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional:



Etapa 3: 4-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida

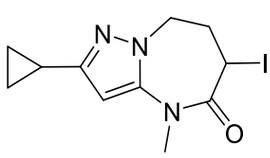
Se calentó una mezcla de 3-ciclopropil-N-metil-1H-pirazol-5-amina (6,0 g, 43,7 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoilo (49 ml) a 60 ºC durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de metanol (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 4-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida (6,5 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco: usado tal cual en la etapa siguiente.



Etapa 4: 2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Se agitó una mezcla de 4-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-metilbutanamida (6,0 g, 24,9 mmol) y carbonato de cesio (16,2 g, 49,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a 25 ºC durante 12 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (3,7 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la etapa siguiente. CLEM TR = 1,61 min, m/z = 206,1 [M+H]+.

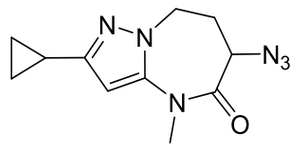
CLEM (acetonitrilo del 0 al 60% en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 minutos) tiempo de retención 1,61 min, IEN+ encontrado [M+H] = 206,1.



Etapa 5:

2-ciclopropil-6-iodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución en agitación de 2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (3,7 g, 18,0 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-tetrametiletan-1,2-diamina (16,8 g, 144,2 mmol) y yodotrimetilsilano (28,9 g, 144,2 mmol) a -15 ºC. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 1.5 h y posteriormente se añadió yodo (13,7 g, 54,0 mmol). Se agitó la mezcla durante otras 3 h y se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio acuoso al 50% (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 2-ciclopropil-6-yodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (4,5 g, 75 %) en forma de un sólido incoloro, usado tal cual en la etapa siguiente.

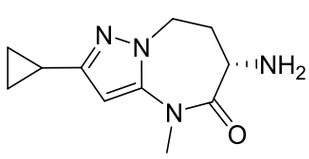


Etapa 6:

6-azido-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Se agitó una mezcla de 2-ciclopropil-6-iodo-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (4,5 g, 13,6 mmol) y azida sódica (1,3 g, 20,4 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (20 ml) a 25 ºC durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar 6-azido-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona en bruto (3,0 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la etapa siguiente. CLEM TR = 1,84 min, m/z = 247,1 [M+H]+.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 60% en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 minutos) tiempo de retención 1,84 min, IEN+ encontrado [M+H] = 247,1.



Etapa 7:

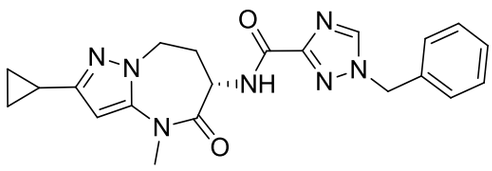
(S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Se hidrogenó 6-azido-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (3.0 g, 12.2 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 1,3 g, 1,22 mmol) en alcohol metílico (100 ml) (103 kPa) a 25 ºC durante 12 h y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (gradiente de disolvente: metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar 6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona en bruto, que se separó adicionalmente mediante SFC quiral (SFC80; Chiralpak OD (250mm*30mm, 5um); CO_2 supercrítico / MeOH+NH_3•H_2O = 20/20; 50 ml/min) para dar:

Pico 1 (Tr = 3,113 min): (S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (600 mg, 22 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM TR = 1,65 min, m/z = 221,2 [M+H]+.

Pico 2 (Tr = 3,525 min) (R)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (700 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM TR = 1,65 min, m/z = 221,2 [M+H]+.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 30 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 minutos) tiempo de retención 1,65 min, IEN+ encontrado [M+H] = 221,2.



Etapa 8:

(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

Se agitó una mezcla de ácido 1-amino-2-cloropiridin-4-carboxílico (185 mg, 0,91 mmol),
(S)-6-amino-2-ciclopropil-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (200 mg, 0,91 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (261 mg, 1,36 mmol) y 1-hidroxibenzotrizol (184 mg, 1,36 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida

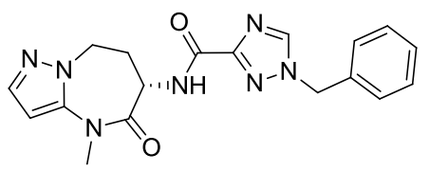
(20 ml) a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo del 30 % al 60 %, HCl al 0,05 %) para proporcionar
(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (123 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco:

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 2H), 0,70 - 0,61 (m, 2H) CLEM TR = 0,978 min, m/z = 406,2 [M+H]+.

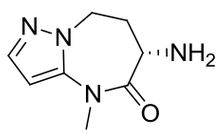
CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05% durante 3 min) tiempo de retención 0,978 min, IEN+ encontrado [M+H] = 406,2.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel AD-3 100 x 4,6 mm D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 4,5 min y retención del 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min. Caudal: 2,8 ml/min. Temperatura de la columna: A 40 ºC,

Ejemplo B



(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

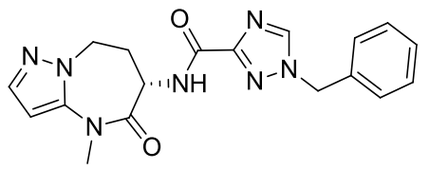


Etapa 1: (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Se calentó una mezcla de 6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (5,2 g, 29,0 mmol), 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (146 mg, 0,87 mmol) y ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxibutanodioico (4,36 g, 29,0 mmol) en etanol (162 ml) a 60 ºC durante 48 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para proporcionar

(S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona en bruto y ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxibutanodioico en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Este material en bruto se recristalizó tres veces a partir de etanol/H_2O (9:1, 50 ml/g) para proporcionar finos cristales aciculares (7,0 g, 73 %). Los cristales (900 mg, 2,7 mmol) se añadieron a una solución de amoniaco acuoso concentrado (31 ml) y diclorometano (75 ml), y se agitó a 25 ºC durante 30 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar (6S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona en bruto (400 mg, 82 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la etapa siguiente.



Etapa 2:

(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

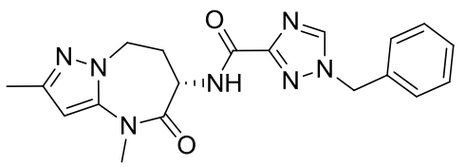
Se agitó una mezcla de ácido 1-amino-2-cloropiridin-4-carboxílico (23 mg, 0,11 mmol), (S)-6-amino-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5-ona (20 mg, 0,11 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (32 mg, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 12-42 % / hidróxido de amonio al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (23 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 5H), 6,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H). CL-EM T_R = 0,702 min, m/z = 366,0 $[M+H]^+$.

CLEM (acetonitrilo del 5 al 95% en agua + ácido trifluoroacético al 0,03% durante 3,0 min) tiempo de retención 0,702 min, IEN+ encontrado [M+H] = 366,0.

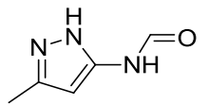
Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel AD-3 150 x 4,6 mm D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,0 min y retención

del 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min. Caudal: 2,5ml/min Temperatura de la columna: 35 ºC.

Ejemplo C

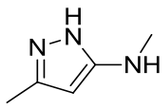


(S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



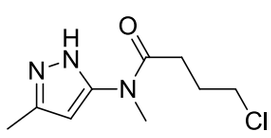
Etapa 1: N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)formamida

Se calentó una mezcla de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (20,0 g, 206 mmol) y ácido fórmico (100 ml) a 110 ºC durante 3 h en un recipiente hermético y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)formamida (22,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la etapa siguiente.



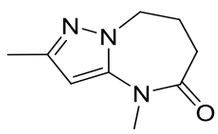
Etapa 2: N,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina

A una solución en agitación de N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)formamida (10,0 g, 80 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió borohidruro de litio (6,0 g, 160 mmol) en pequeñas porciones a 0 ºC. Después de la adición, se agitó la mezcla durante 15 h a 25 ºC y posteriormente se inactivó lentamente mediante la adición de agua (6 ml), hidróxido de sodio acuoso (10%, 6 ml) y agua (18 ml). A la mezcla se le añadió sulfato de sodio anhidro (60 g) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar N,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina en bruto (8,0 g, 90 %) en forma de un sólido incoloro, usado sin purificación adicional en la etapa siguiente.



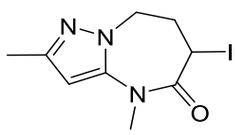
Etapa 3: 4-cloro-N-metil-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)butanamida

Se calentó una mezcla de N,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina (10,0 g, 90 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoilo (20 ml) a 60 ºC durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente,, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol (5 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 5 % en diclorometano) para proporcionar 4-cloro-N-metil-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)butanamida (6,0 g, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la etapa siguiente.



Etapa 4: 2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Se agitó una mezcla de 4-cloro-N-metil-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)butanamida (6,0 g, 27,8 mmol) y carbonato de cesio (18,1 g, 55,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a 25 ºC durante 15 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (4,0 g, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo, usado tal cual en la etapa siguiente.

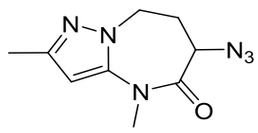


Etapa 5:

6-iodo-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

A una solución en agitación de 2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (2,7 g, 15,1 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió *N*^{1},*N*^{1},*N*^{2},*N*^{2}-tetrametiletano-1,2-diamina (14,0 g, 120,0 mmol) y yodotrimetilsilano (24,0 g, 120,0 mmol) a -15 ºC. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 1,5 h y posteriormente se añadió yodo (11,5 g, 41,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h y posteriormente se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio acuoso al 5 % (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó

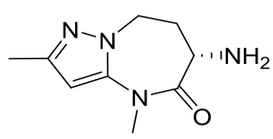
mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para proporcionar 6-yodo-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazol[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (3,0 g, 65 %) en forma de un aceite incoloro, usado tal cual en la etapa siguiente.



Etapa 6: 6-azido-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Se agitó una mezcla de 6-yodo-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (3,0 g, 9,8 mmol) y azida sódica (959 mg, 14,8 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (30 ml) a 25 ºC durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar 6-azido-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona en bruto (2,0 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM TR = 1,85 min, m/z = 221,2 [M+H]+.

CLEM (acetonitrilo del 0 al 30 % en agua + hidróxido de amonio al 0,05 % durante 3 minutos) tiempo de retención 1,85 min, IEN+ encontrado [M+H] = 221,2.

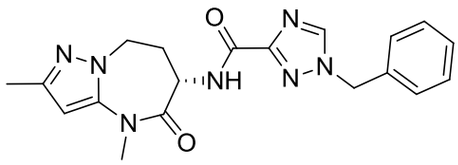


Etapa 7: (S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona

Se hidrogenó una mezcla de 6-azido-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (2,0 g, 9,1 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 966 mg) en alcohol metílico (100 ml) (103 kPa) a 25 ºC durante 12 h y se filtró. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (gradiente de disolvente: metanol al 0-10% en diclorometano) para proporcionar la 6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona en bruto (1,5 g). El material en bruto se purificó mediante SFC (SFC80; Chiralpak OD (250mm*30mm, 5um); CO_2 supercrítico / MeOH+NH_3•H_2O= 20/20; 50 ml/min) para dar:

Pico 1 (Tr = 2,516 min): (S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (400 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado tal cual en la etapa siguiente.

Pico 2 (Tr = 2,757 min) (R)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (350 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo.



Etapa 8:

(S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

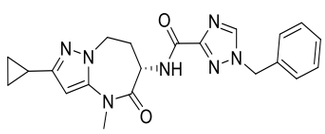
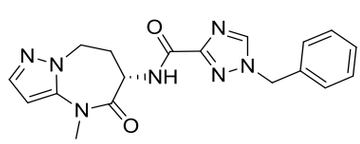
Se agitó una mezcla de ácido 1-bencil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (251 mg, 1,24 mmol), (S)-6-amino-2,4-dimetil-7,8-dihidro-4H-pirazol[1,5-a][1,3]diazepin-5(6H)-ona (200 mg, 1,03 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (296 mg, 1,54 mmol) y 1- hidroxibenzotrizol (209 mg, 1,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 25 ºC durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo 17-47/HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar (S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (221 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco:

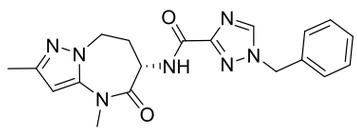
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 - 4,25 (m, 2H), 4,23 - 4,06 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,36 - 2,33 (m, 1H), 2,16 (s, 3H). CLEM TR = 0,916 min, m/z = 380,4 [M+H]+.

CLEM (acetonitrilo del 10 al 80 % en agua + bicarbonato de amonio al 0,05% durante 3 min) tiempo de retención 0,910 min, IEN+ encontrado [M+H] = 380,4.

Condiciones de SFC: Columna: Chiralcel AS-H 150 x 4,6 mm D.I., 3 um Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (DEA al 0,05 %),Gradiente: retención del 5% durante 0,5 min, después del 5 % al 40 % de B en 3,5 min y retención del 40% durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min. Caudal: 3 ml/min Temperatura de la columna: 40 ºC.

Datos basados en los experimentos a mayor escala anteriores:

Ejemplo Ki (□M)	Ej	Estructura	Estereo	RMN ^{1}H	MS (m/z) R.T.
Ejemplo A 0,016		 (S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;	Único estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 2H), 0,70 - 0,61 (m, 2H).	406,2 0,978 Min
Ejemplo B 0,013		 (S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;	Único estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 5H), 6,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,64 – 2,55 (m, 1H),	366,0 0,702 min

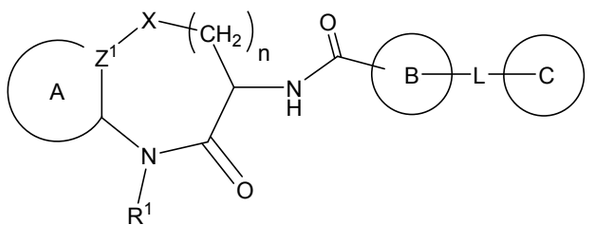
				2,43 – 2,31 (m, 1H).	
Ejemplo C 0,022		 (S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;	Único estereoisómero conocido	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 5H), 6,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 - 4,25 (m, 2H), 4,23 - 4,06 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,36 - 2,33 (m, 1H), 2,16 (s, 3H).	380,4 0,910 Min

Todas las Patentes de Estados Unidos, Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos, Solicitudes de Patente de Estados Unidos, patentes extranjeras, solicitudes de patente extranjeras y publicaciones no de patente citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto grado de detalle para facilitar la comprensión, será evidente que pueden producirse algunos cambios y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, las realizaciones descritas deben considerarse como ilustrativas y no restrictivas y la invención no debe limitarse a los detalles proporcionados en el presente documento, sino que pueden modificarse dentro de su ámbito y equivalentes de las reivindicaciones adjuntas.

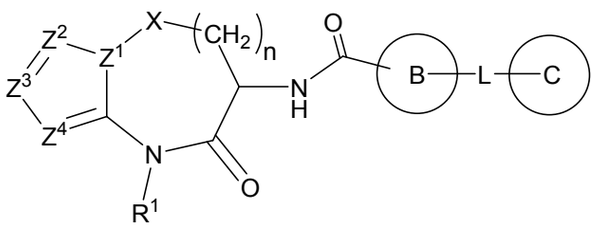
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

que tiene la estructura



(I(a)),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3;

el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno;

el anillo B es tetrazolilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno y oxígeno; en donde el anillo B está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4;

el anillo C se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 3 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el anillo C está sin sustituir o sustituido con:

(a) 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido por 0 a 1 metoxi, haloalquilo C_1-C_6, (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 0 a 2 átomos de flúor)-alquilo C_0-C_2, ciano, fenilo sustituido por 0 a 2 átomos de flúor, heterociclilo de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde si un átomo de nitrógeno en el anillo C está sustituido, el sustituyente alquilo C_1-C_3; o

(b) dos sustituyentes que juntos forman fenilo, heteroarilo C_5-C_6, heterociclilo C_4-C_6 o cicloalquilo C_4-C_6;

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, O, CH_2, y $CH(CH_3)$, o L está ausente de tal forma que el anillo B y el anillo C están condensados;

X se seleccionada entre el grupo que consiste en O, N, y CH_2;

Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C y N;

Z^2, Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CR^Z y NR^8;

cada R^Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido por 0 a 1 hidroxilo o 0 a 1 grupo oxo, haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4 sustituido por 0 a 1 grupo oxo o 0 a 1 metoxi)-alquilo C_0-C_2, (alquilo C_1-C_3 sustituido por 0 a 3 átomos de flúor o 0 a 1 metoxi)-NH-alquilo C_1-C_2, fenilo, (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 0 a 2 átomos de flúor)-alquilo C_0-C_1, (heterociclilo C_4-C_6 sustituido por 0 a 1 alcoxi C_1-C_2 o 0 a 2 átomos de flúor)-alquilo C_0-C_3 y heteroarilo de 4 a 6 miembros sustituido por 0 a 2 alquilo C_1-C_6;

cada R^8 está ausente si el átomo de nitrógeno al que está unido tiene tres enlaces con otros átomos, o R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3;

en donde Z^1 es N solo si X es CH_2;

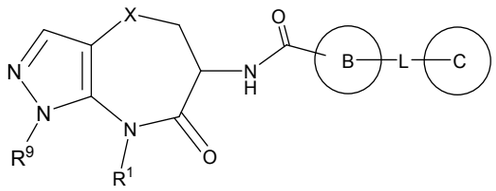
en donde si Z^1 es N, al menos dos de Z^2, Z^3 y Z^4 son CR^Z;

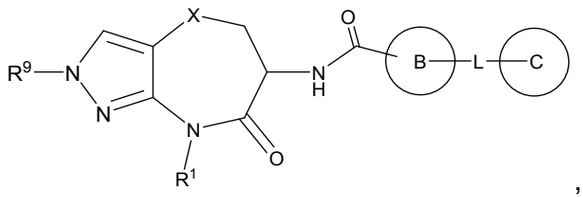
en donde, cuando Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente de CR^Z, Z^3 y Z^4 junto con sus respectivos sustituyentes R^Z pueden formar un arilo de 6 miembros, cicloalquilo de 6 miembros o heterociclilo de 5 a 6 miembros;

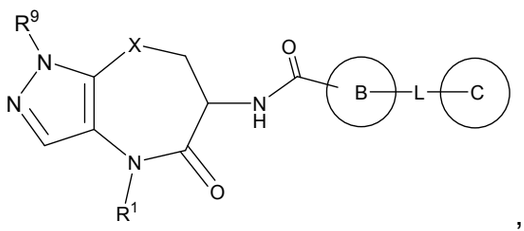
n es 1 o 2;

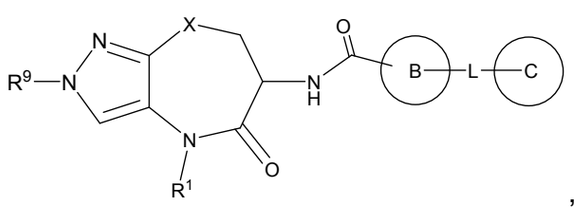
siempre que si el anillo B es tetrazolilo, L se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2, y $C(CH_3)$; y el anillo C es fenilo.

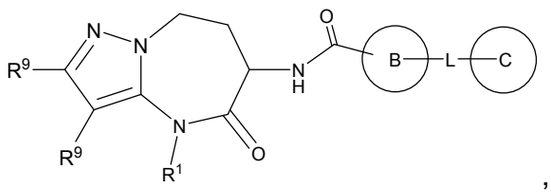
2. Un compuesto de fórmula I(a) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:

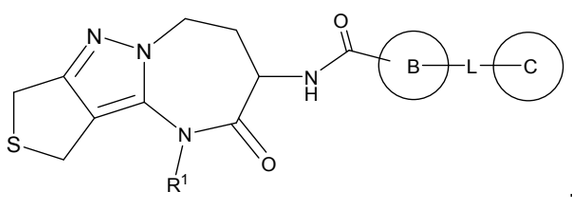

,

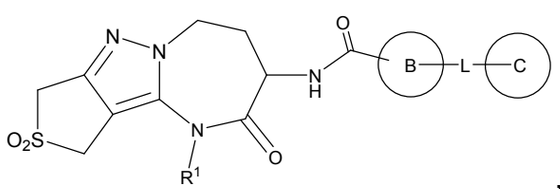

,

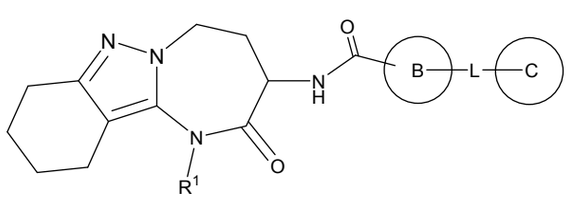

,

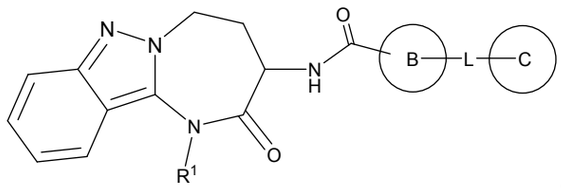

,


,

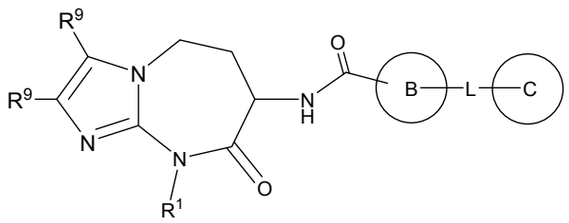

,


,

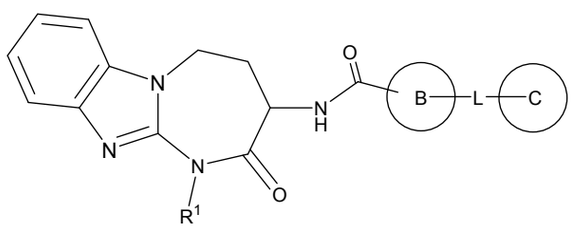

,



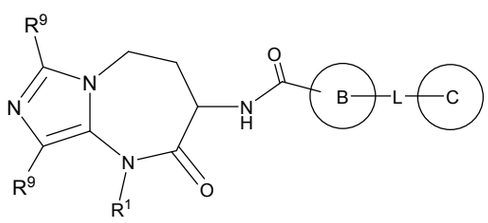
,



,



, y



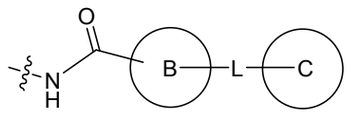
;

en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido por 0 a 1 hidroxilo o 0 a 1 grupo oxo, (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 0 a 2 átomos de flúor)-alquilo C_0-C_2, haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4 sustituido por 0 a 1 grupo oxo o 0 a 1 metoxi))-alquilo C_0-C_2, fenilo, bencilo, (heterociclilo C_4-C_6 sustituido por 0 a 1 alcoxi C_1-C_2 o 0 a 2 átomos de flúor)-alquilo C_0-C_3, and heteroarilo 4 a 6 miembros sustituido por 0 a 2 cicloalquilo C_1-C_6; y

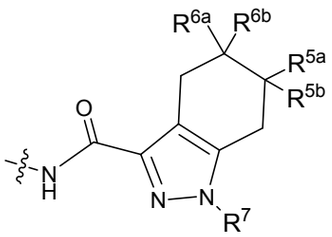
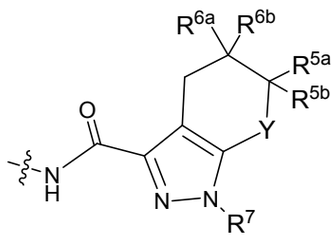
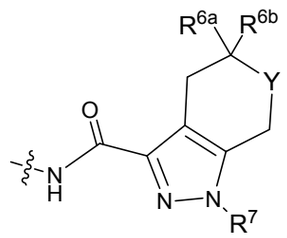
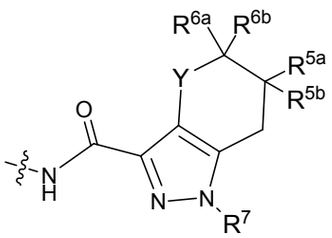
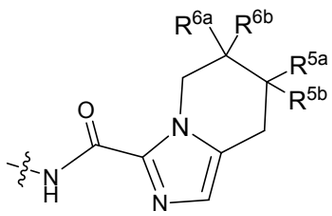
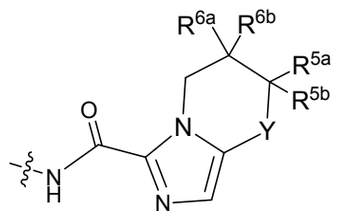
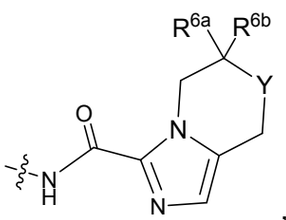
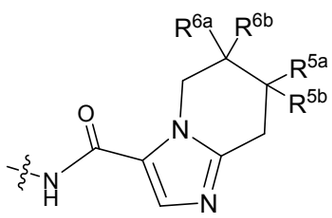
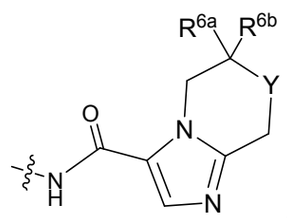
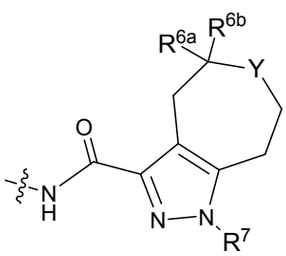
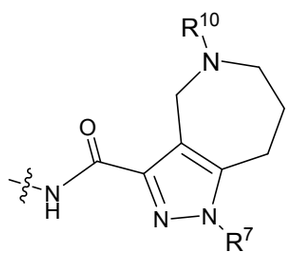
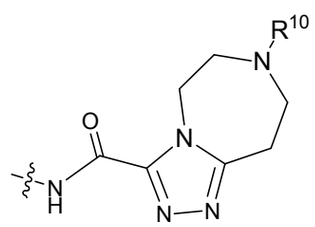
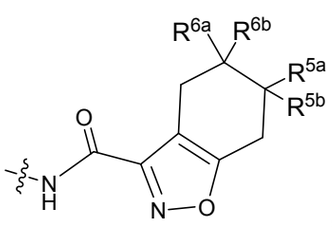
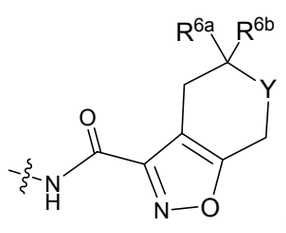
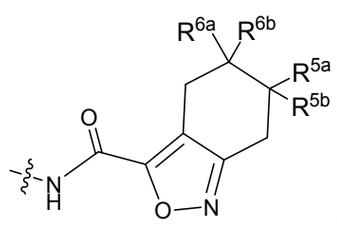
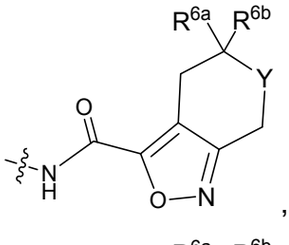
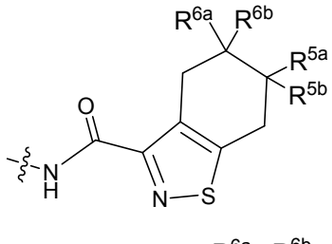
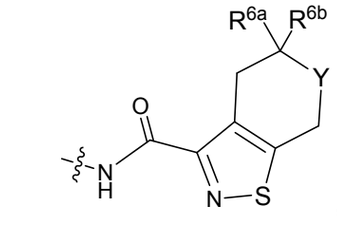
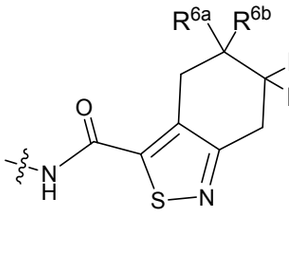
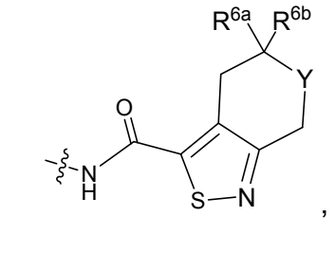
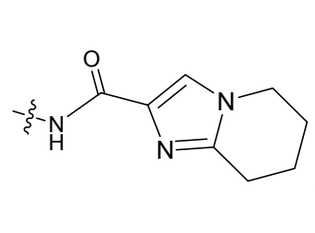
siempre que, si un R^9 no es hidrógeno, el otro R^9 es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, $CH_3OCH2CH2$-, (cicloalquilo C_3-C_4 sustituido por 0 a 2 átomos de flúor)-alquilo C_1-C_2, y (heterociclilo C_4)-CH_2-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:



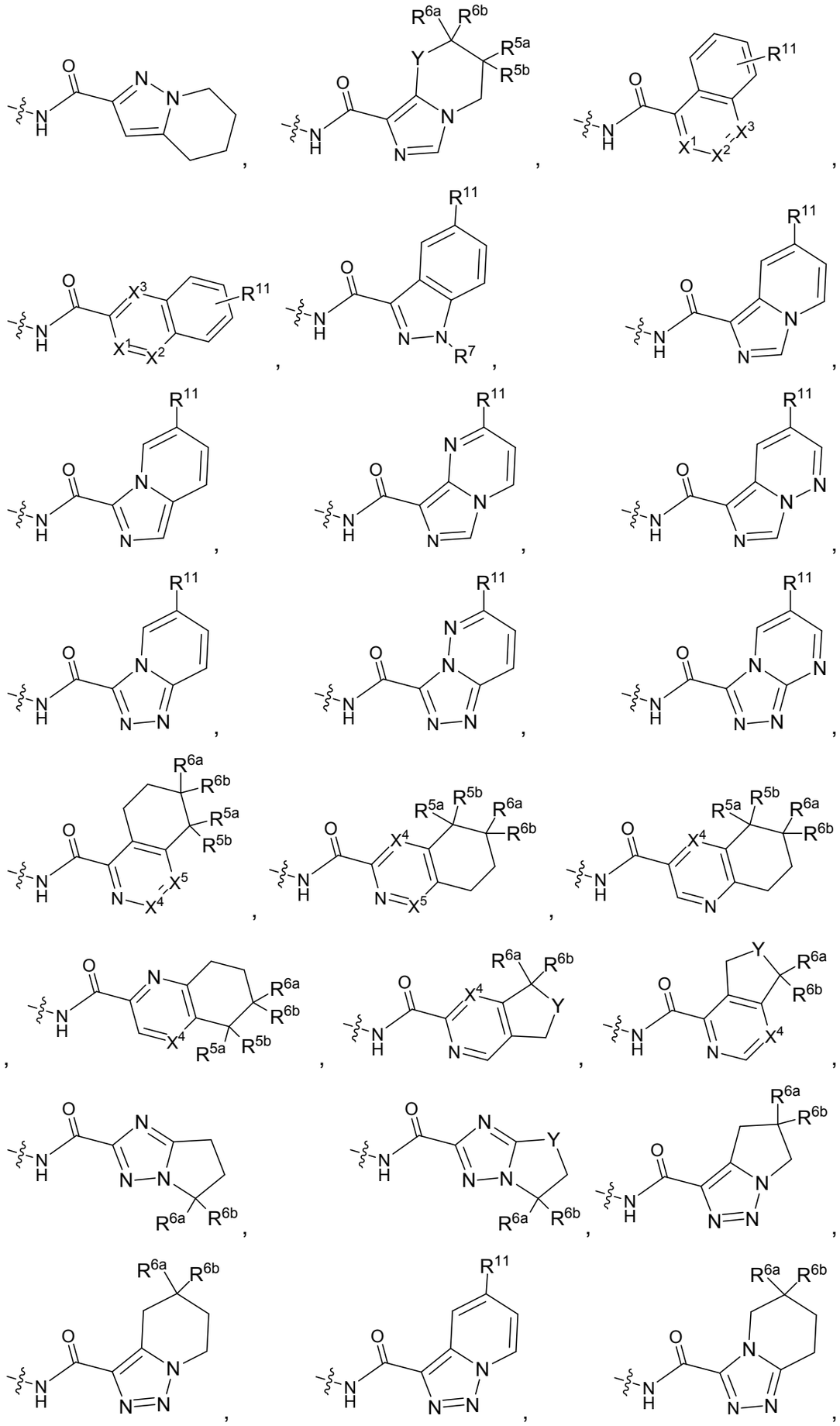
se selecciona entre el grupo que consiste en:

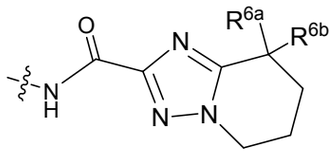
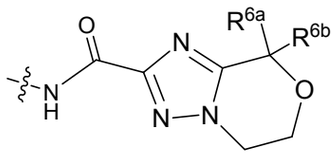
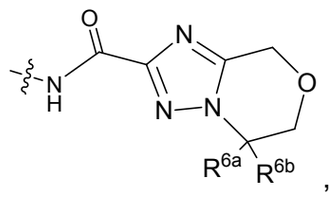
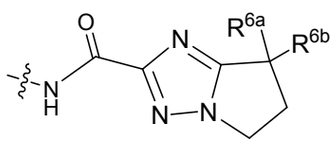
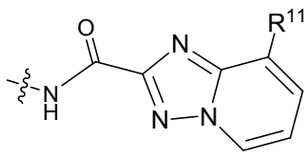
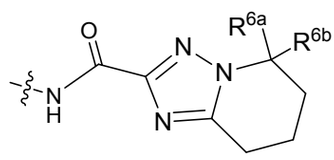
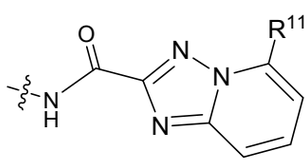
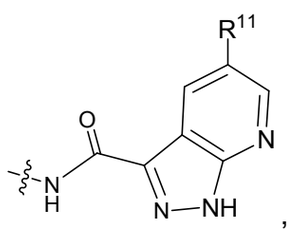
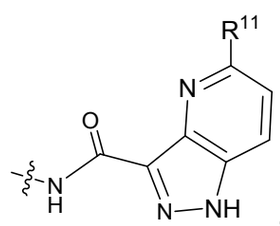
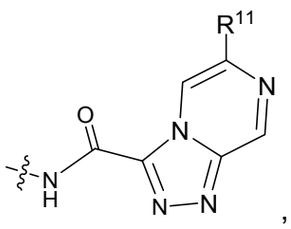
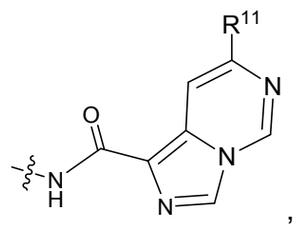
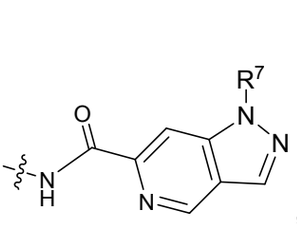
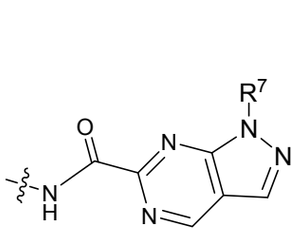
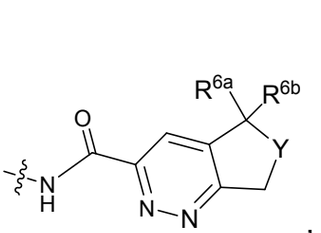
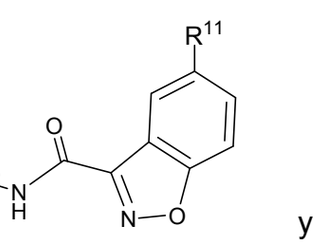
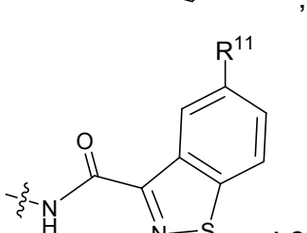
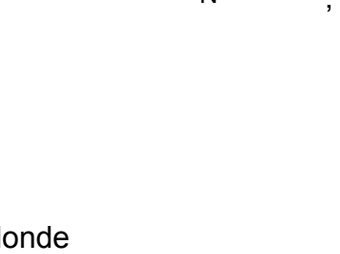

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

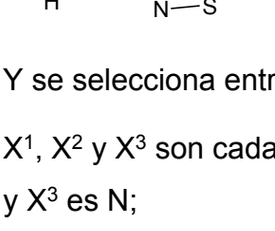
,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

; en donde

Y se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, SO y SO_2;

X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente N o CH, en donde 1 o 2 de X^1, X^2 y X^3 es N;

X^4 y X^5 son cada uno independientemente N o CH;

R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 sustituido por 0 a 1 metoxi, (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 0 a 2 átomos de flúor)-alquilo C_0-C_1, haloalquilo C_1-C_6, fenilo sustituido por 0 a 2 átomos de flúor, heterociclilo de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

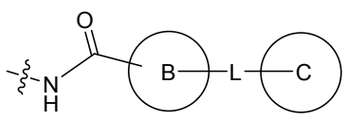
y en donde solo dos de R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} pueden ser distintos de H en cada caso;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 sin sustituir;

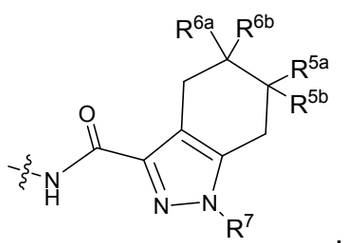
R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, fenilo y bencilo; y

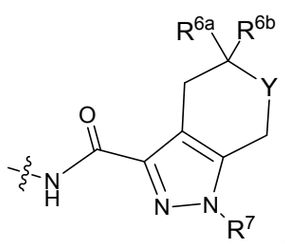
R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4.

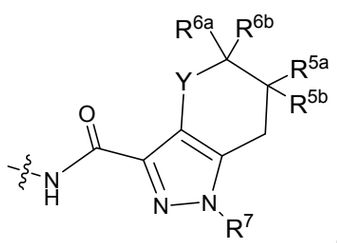
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

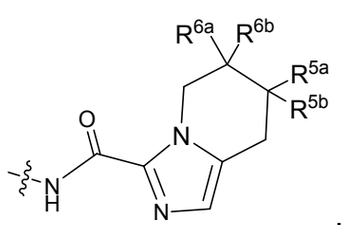


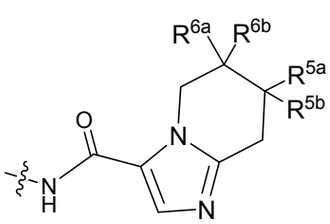
se selecciona del grupo que consiste de:

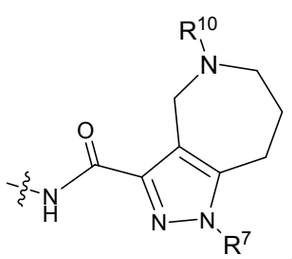


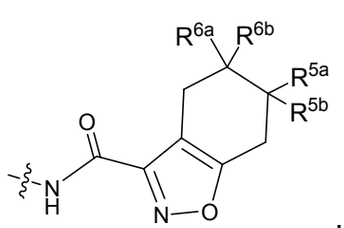
,


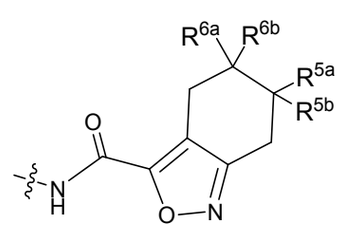
,


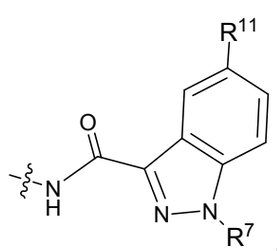
,


,


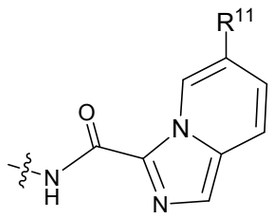
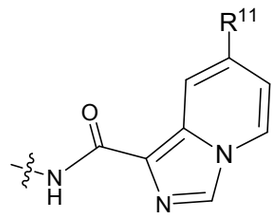
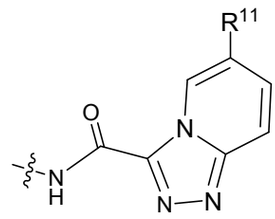
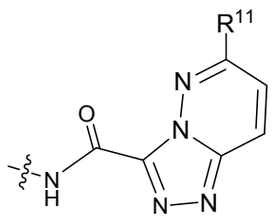
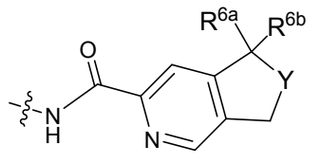
,


,


,


,


,


, 
, 
, 
, y 
; en donde:

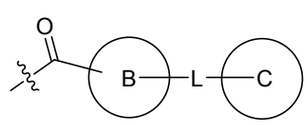
R^{5a} y R^{5b} son cada uno H; o

R^{5a} y R^{6a} son cada uno H.

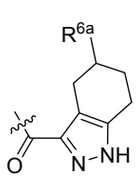
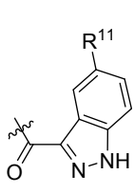
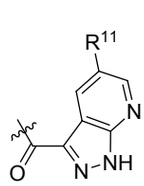
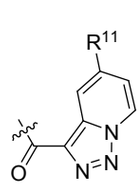
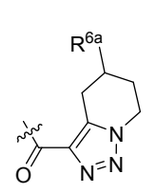
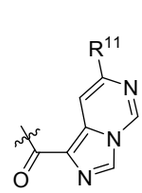
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde Y es O.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^{5a} y R^{5b} son cada uno H.

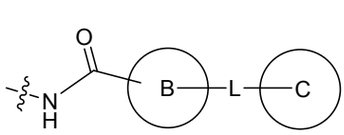
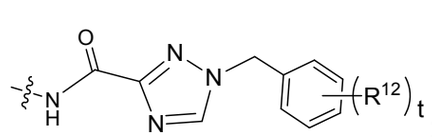
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde



se selecciona entre el grupo que consiste en:


, 
, 
, 
, 
and 
.

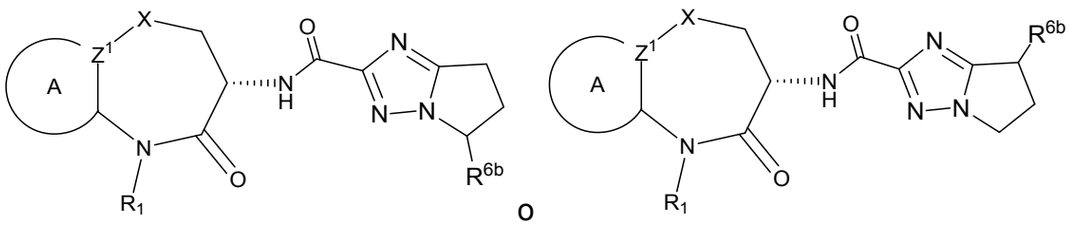
9. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 1, en donde


es 
;

R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y metilo; y

t es 0, 1 o 2.

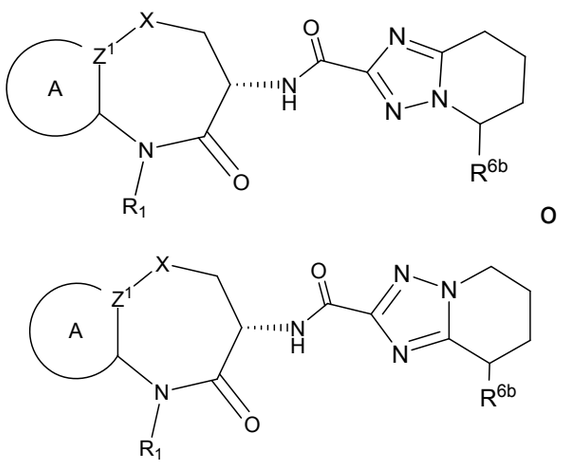
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:



o

en donde R6^b se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, (cicloalquilo C_3-C_6)-alquilo C_0-C_1, haloalquilo C_1-C_6, fenilo, mono- o di-fluorofenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

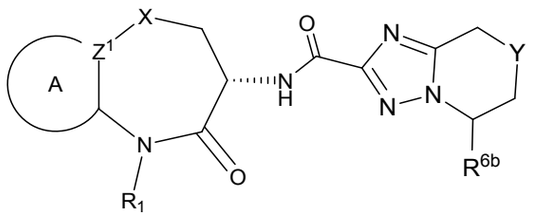
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:



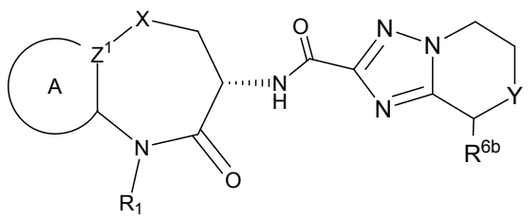
o

R6^b se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, (cicloalquilo C_3-C_6)-alquilo C_0-C_1, haloalquilo C_1-C_6, fenilo, mono- o di-fluorofenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:



o



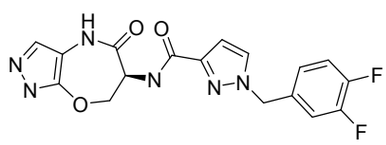
en donde Y es NH u O; R^{6b} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, (cicloalquilo C_3-C_6)-alquilo C_0-C_1, haloalquilo C_1-C_6, fenilo, mono- o di-fluorofenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^1 es H o metilo; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O.

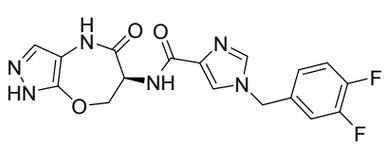
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es H o CH_3.

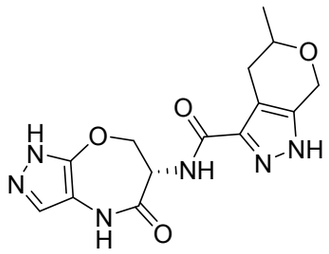
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



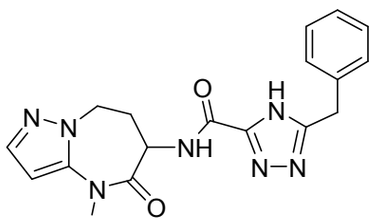
1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-5-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida;



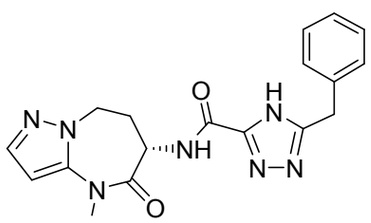
1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-5-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida;



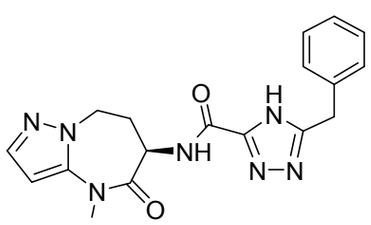
5-metil-N-((S)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol-3-carboxamida;



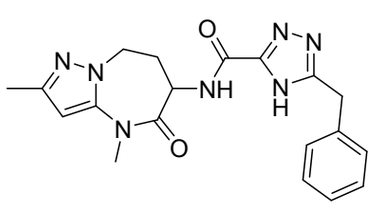
5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



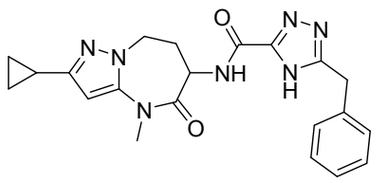
(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



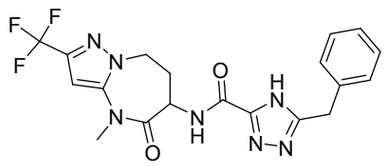
(R)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



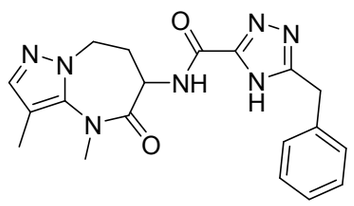
5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



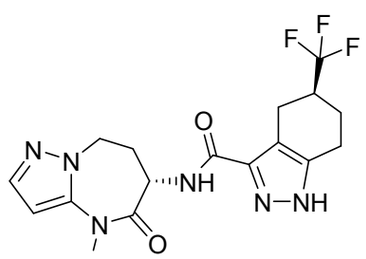
5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



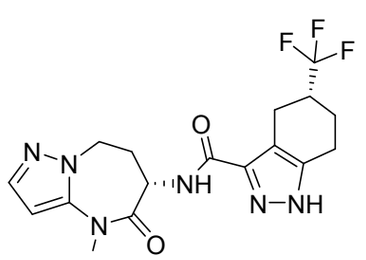
5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



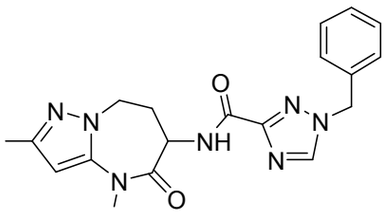
5-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



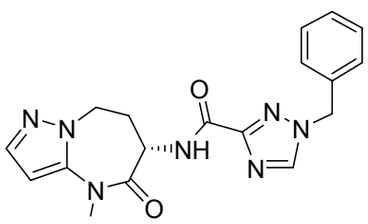
(S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;



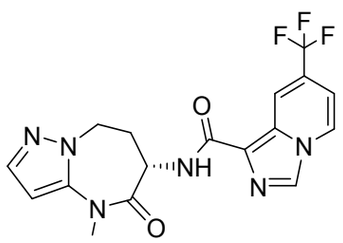
(R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;



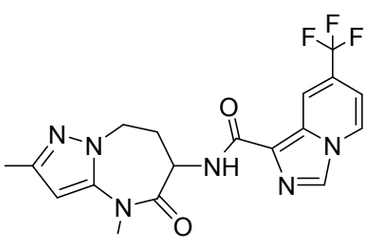
1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



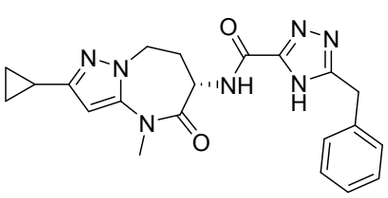
(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



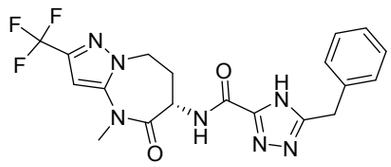
(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;



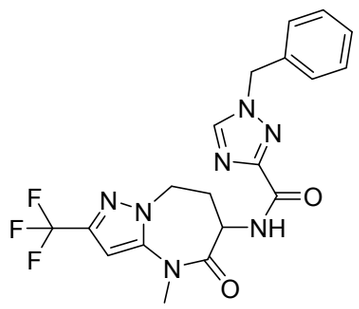
N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;



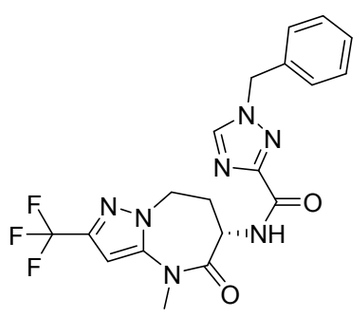
(S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



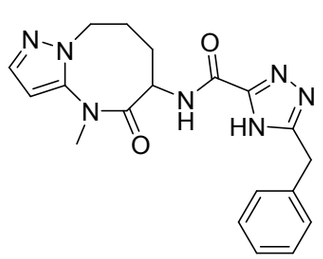
(S)-5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



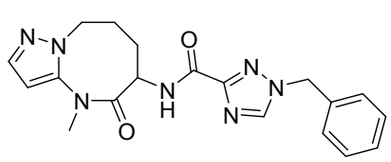
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

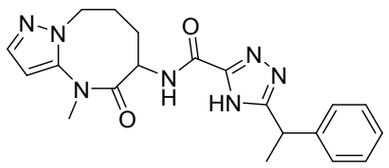


5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

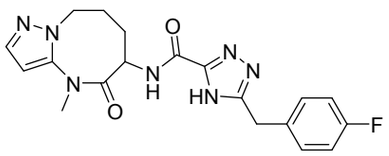


1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-

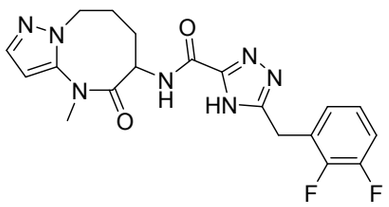
il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



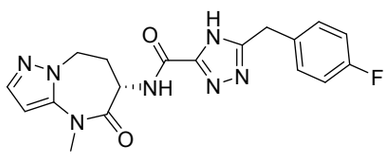
N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-il)-5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



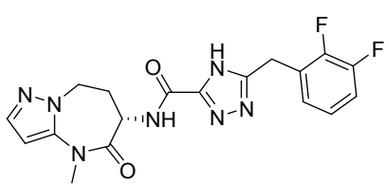
5-(4-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



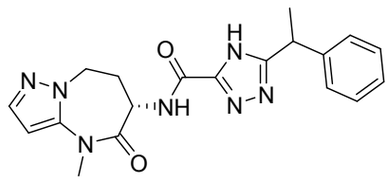
5-(2,3-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



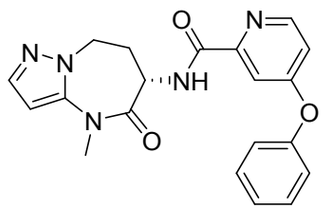
(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



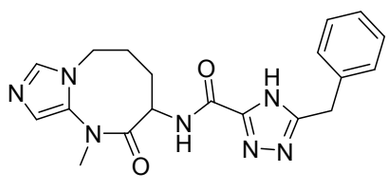
(S)-5-(2,3-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



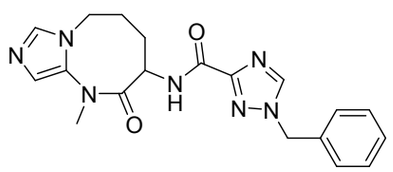
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



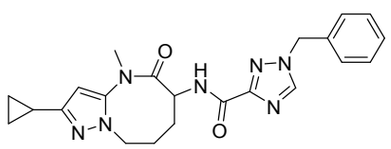
(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4-fenoxipicolinamida;



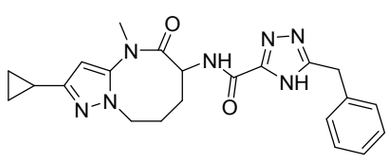
5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1,3]diazocin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



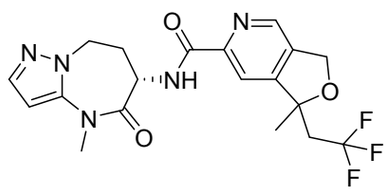
1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1,3]diazocin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



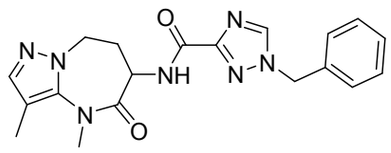
1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



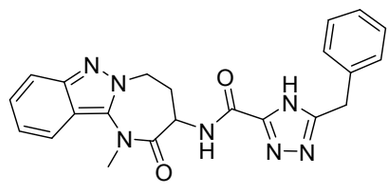
5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



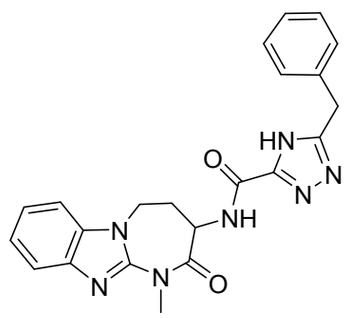
1-metil-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



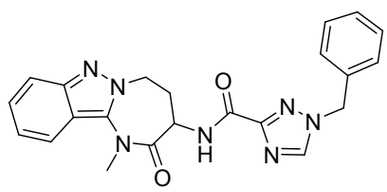
1-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

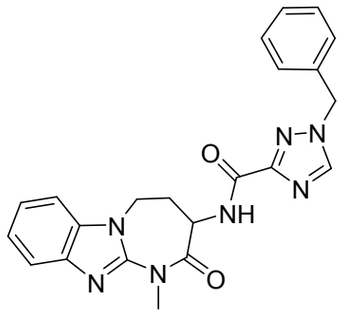


5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

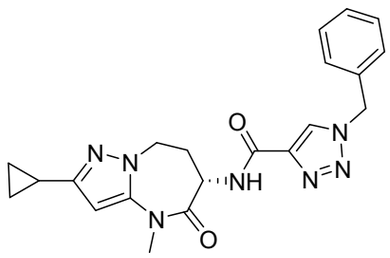


1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,3]diazepino[1,2-b]indazol-3-

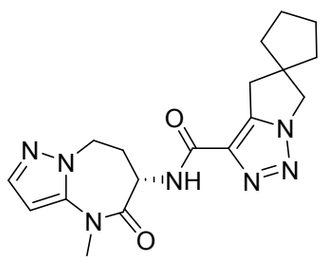
il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



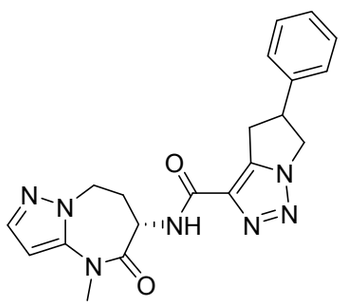
1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



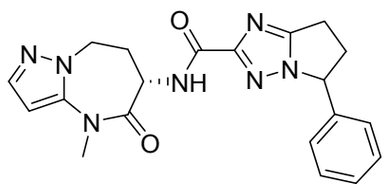
(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;



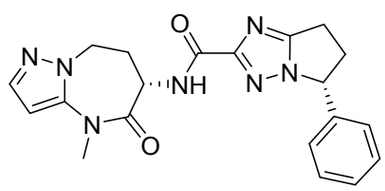
(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4'H,6'H-espiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol]-3'-carboxamida;



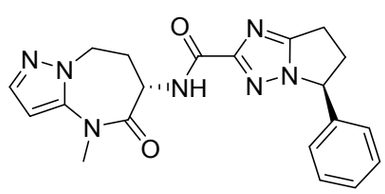
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxamida;



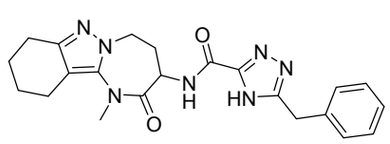
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



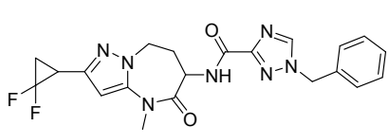
(R)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



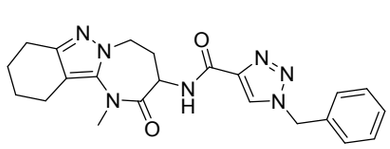
(S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1,3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

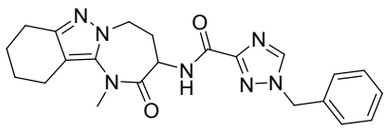


1-bencil-N-(2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

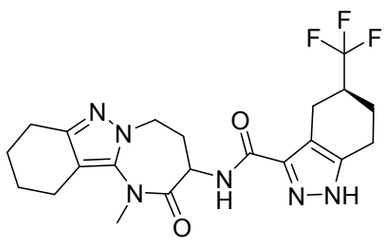


1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1,3]diazepino[1,2-

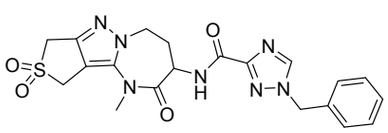
b]indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;



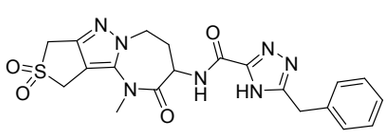
1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1,3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



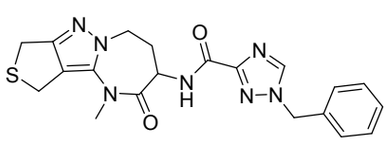
(5S)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5,8,9,10,11-octahidro-1H-[1,3]diazepino[1,2-b]indazol-3-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;



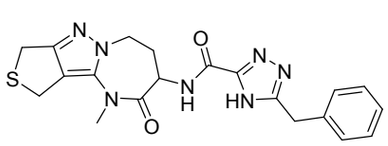
1-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



5-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

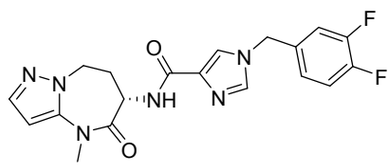


1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

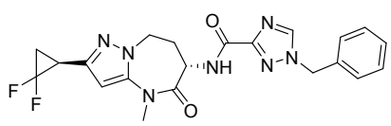


5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-

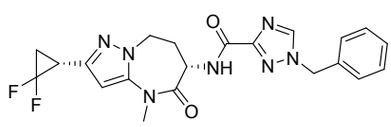
tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



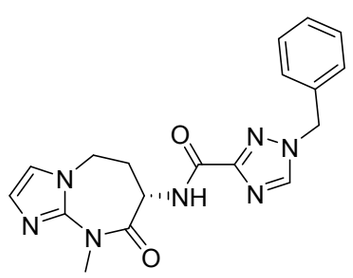
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;



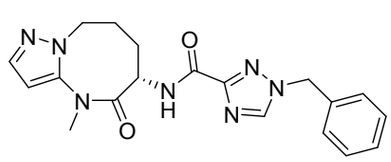
1-bencil-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



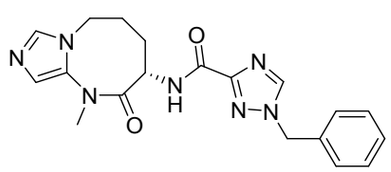
1-bencil-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



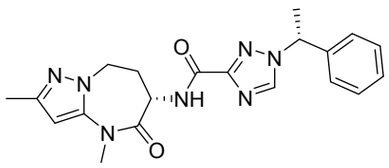
(S)-1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



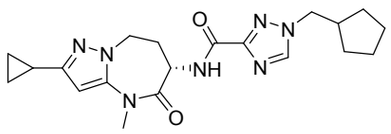
(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazocin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



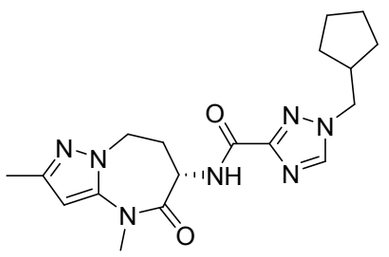
(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1,3]diazocin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



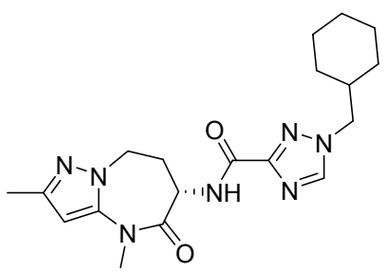
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((R)-1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



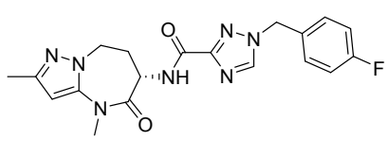
(S)-1-(ciclopentilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



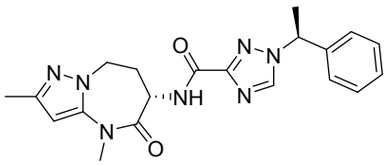
(S)-1-(ciclopentilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



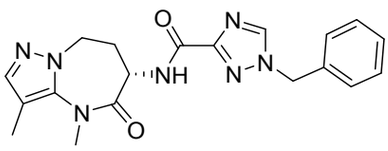
(S)-1-(ciclohexilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



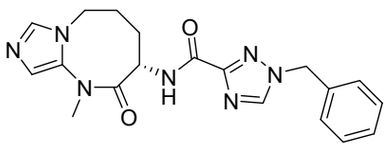
(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



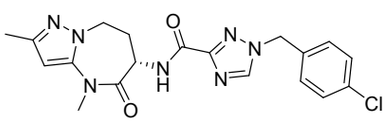
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((S)-1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



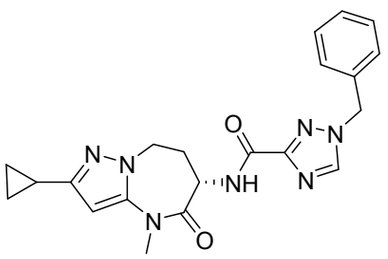
(S)-1-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



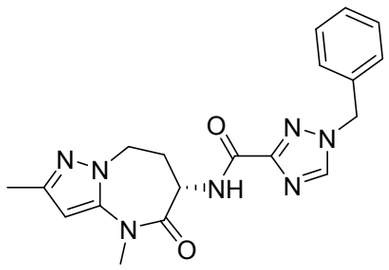
(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidroimidazo[1,5-a][1,3]diazocin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



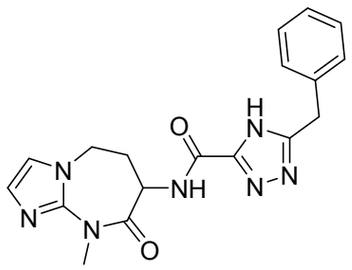
(S)-1-(4-clorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



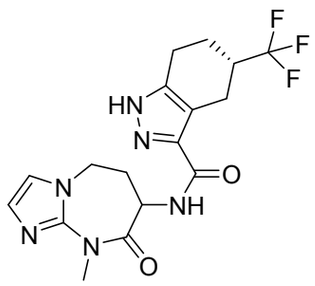
(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



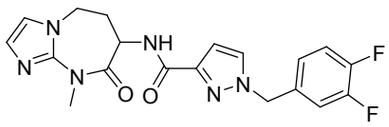
(S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



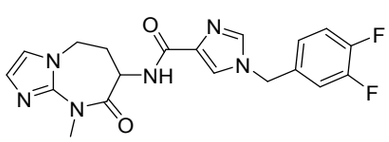
5-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



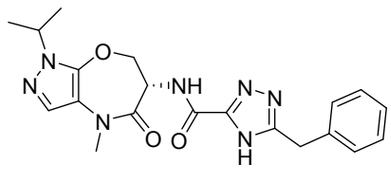
(5S)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;



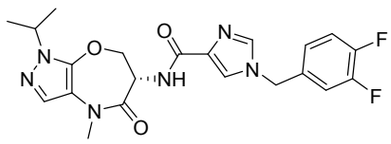
1-(3,4-difluorobencil)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;



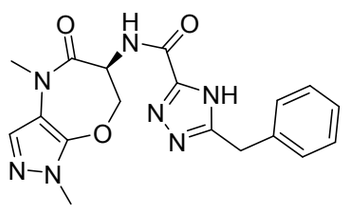
1-(3,4-difluorobencil)-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;



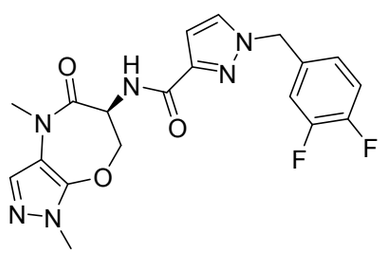
(S)-5-bencil-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



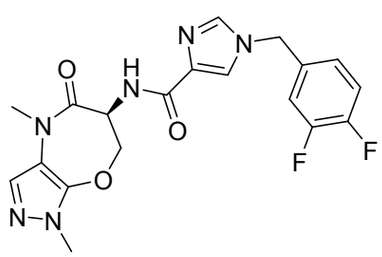
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1-isopropil-4-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;



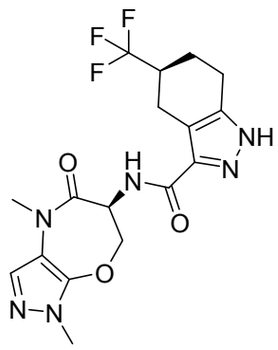
(S)-5-bencil-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



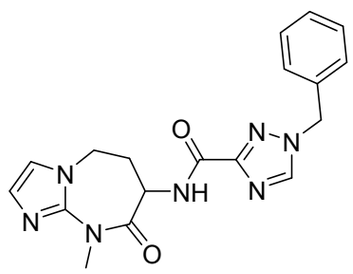
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;



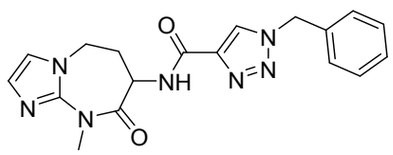
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;



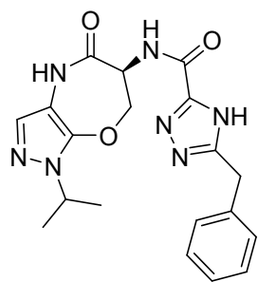
(S)-N-((S)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;



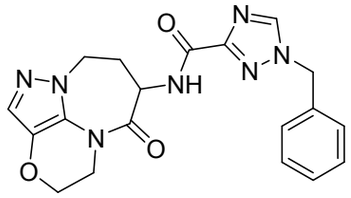
1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



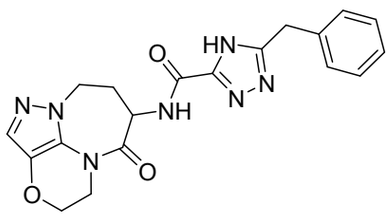
1-bencil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;



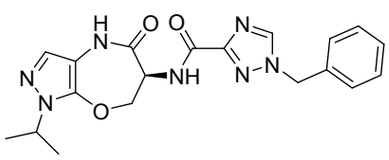
(S)-5-bencil-N-(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



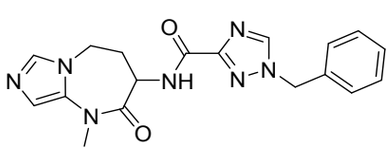
1-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



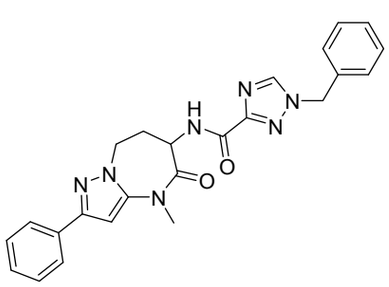
5-bencil-N-(6-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3-oxa-1,5a,9a-triazabenzo[cd]azulen-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



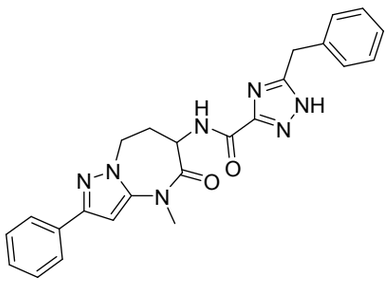
(S)-1-bencil-N-(1-isopropil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b][1,4]oxazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



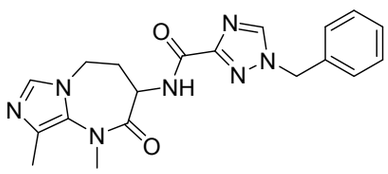
1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



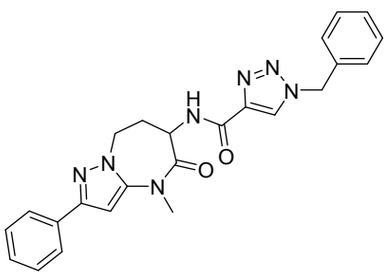
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



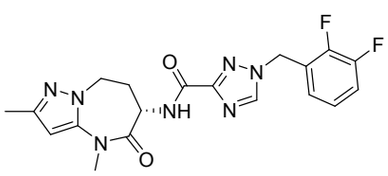
5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



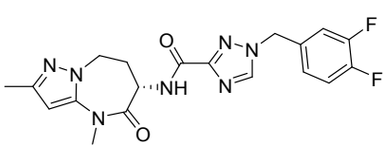
1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



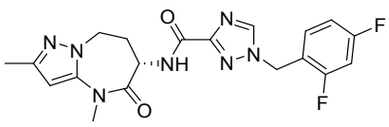
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;



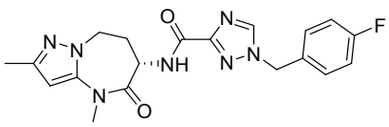
(S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



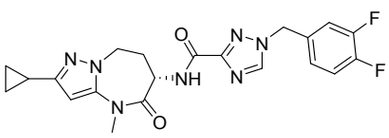
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



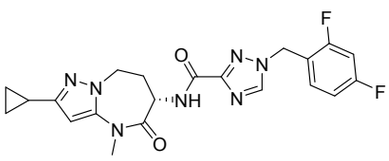
(S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



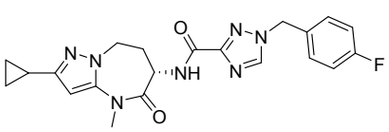
(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



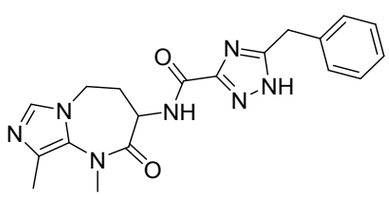
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



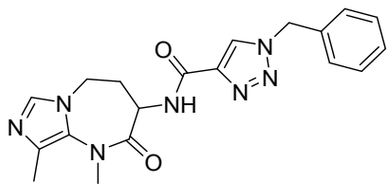
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



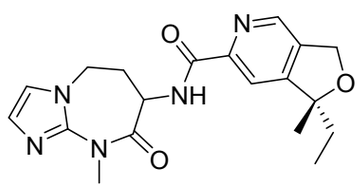
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



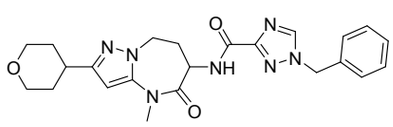
5-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



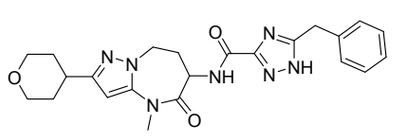
1-bencil-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;



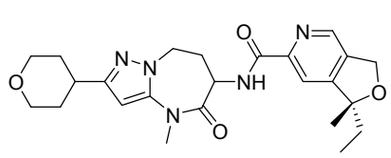
(1R)-1-etil-1-metil-N-(9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piriding-6-carboxamida;



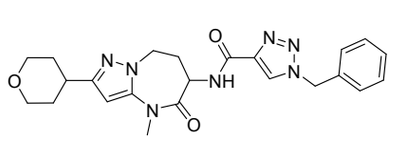
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



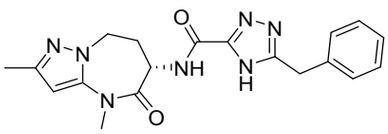
5-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



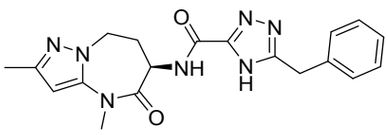
(1R)-1-etil-1-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piriding-6-carboxamida;



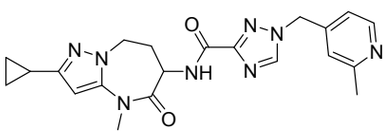
1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;



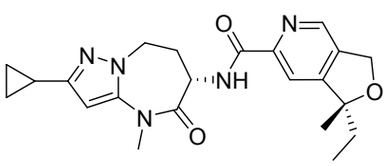
(S)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



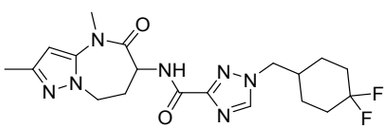
(R)-5-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



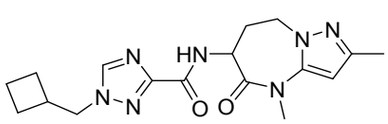
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



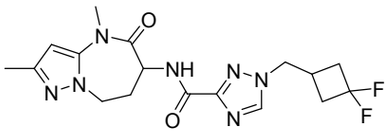
(R)-N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



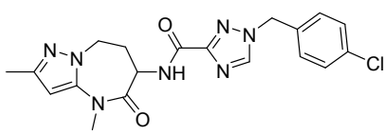
1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



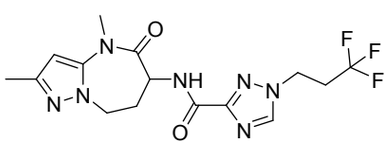
1-(ciclobutilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



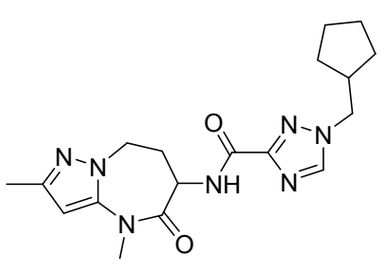
1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



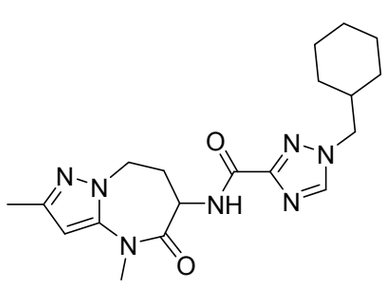
1-(4-clorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



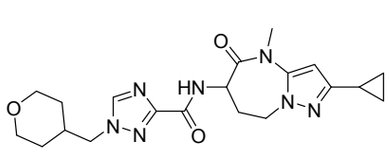
N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



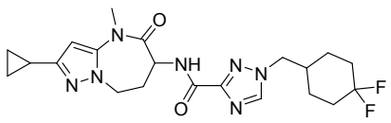
1-(ciclopentilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



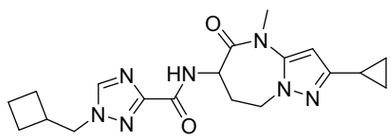
1-(ciclohexilmetil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



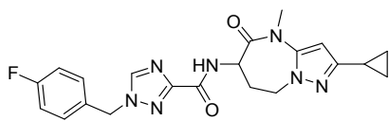
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



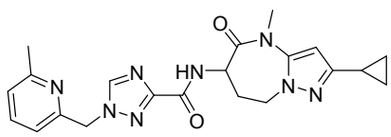
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



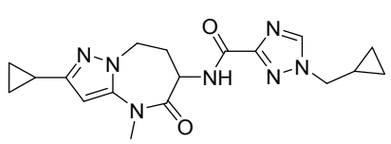
1-(ciclobutilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



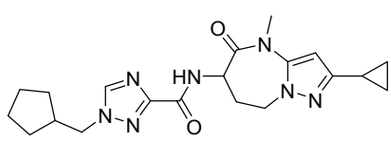
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



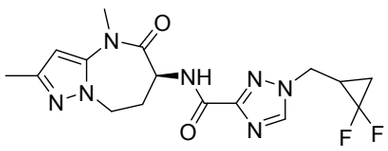
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



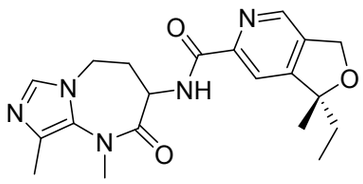
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



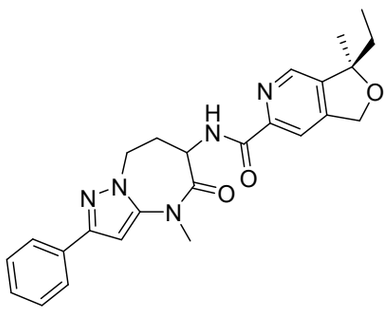
1-(ciclopentilmetil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



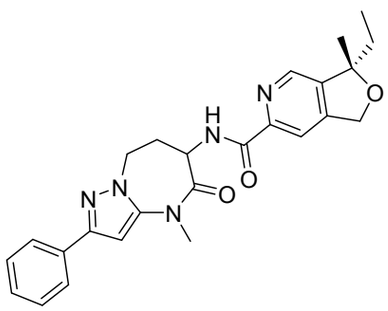
1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



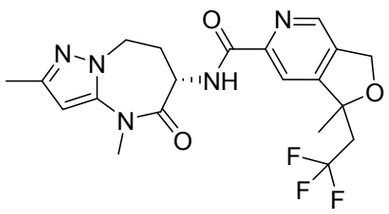
(1R)-N-(1,9-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



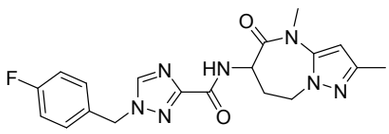
(3R)-3-etil-3-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



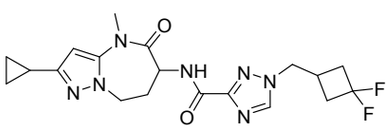
(3S)-3-etil-3-metil-N-(4-metil-5-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



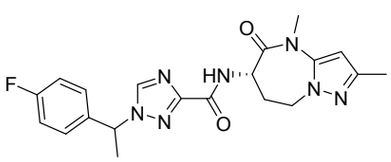
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



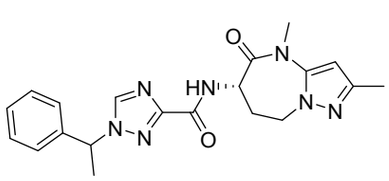
N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



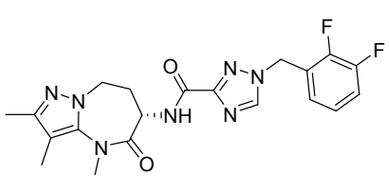
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

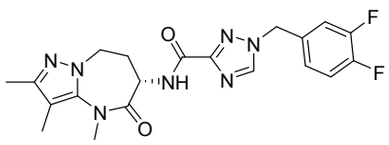


N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

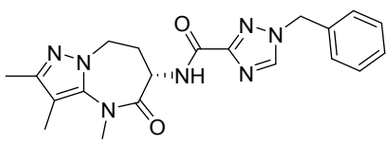


(S)-1-(2,3-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-

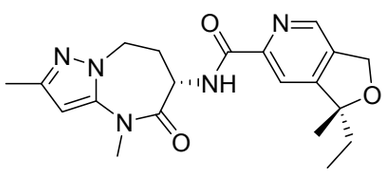
pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



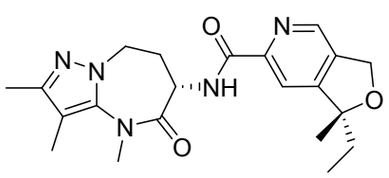
(S)-1-(3,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



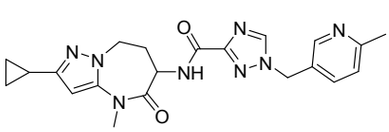
(S)-1-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



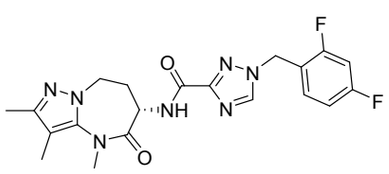
(R)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piriding-6-carboxamida;



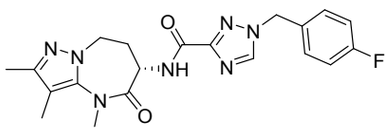
(R)-1-etil-1-metil-N-((S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piriding-6-carboxamida;



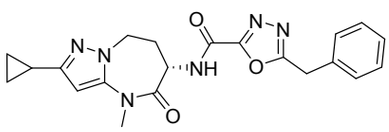
N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



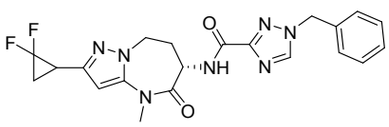
(S)-1-(2,4-difluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



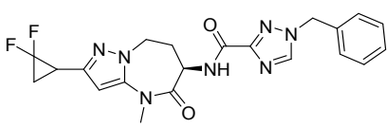
(S)-1-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



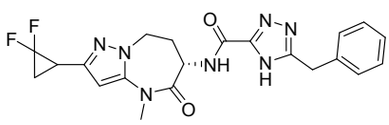
(S)-5-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;



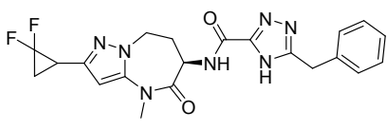
1-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



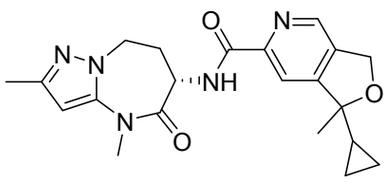
1-bencil-N-((6R)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



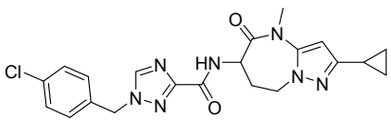
5-bencil-N-((6S)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



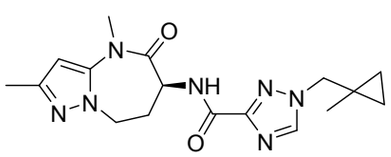
5-bencil-N-((6R)-2-(2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



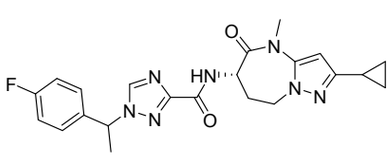
1-ciclopropil-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



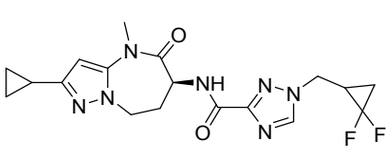
1-(4-clorobencil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



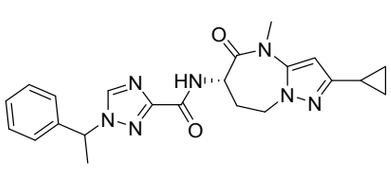
(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



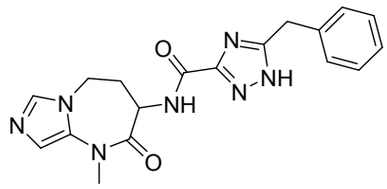
N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



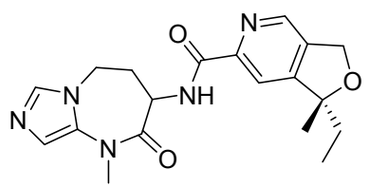
N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



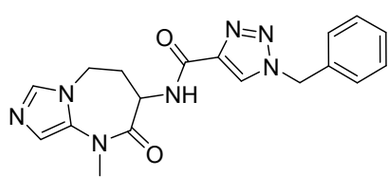
N-((S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



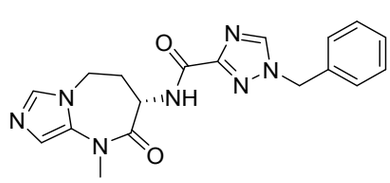
5-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



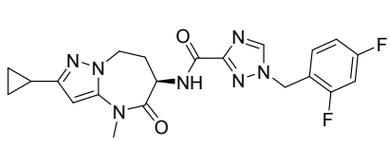
(1R)-1-etil-1-metil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piriDin-6-carboxamida;



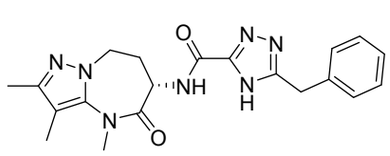
1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;



(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

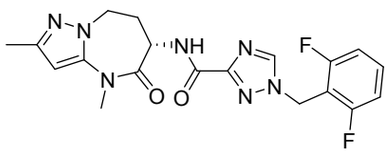


(R)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

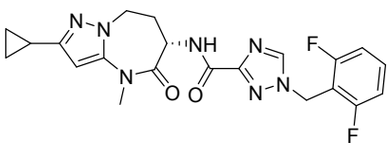


(S)-5-bencil-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-

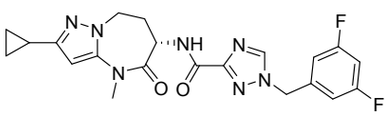
a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



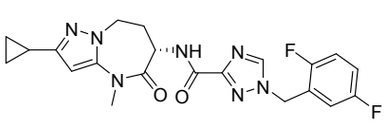
(S)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



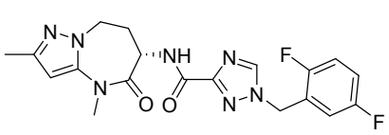
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



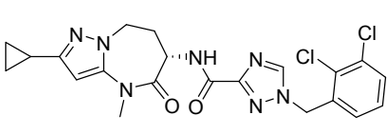
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



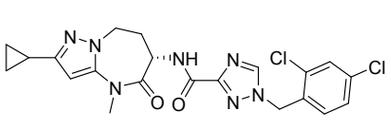
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



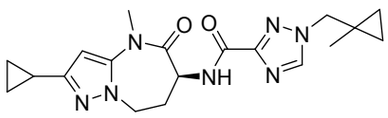
(S)-1-(2,5-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



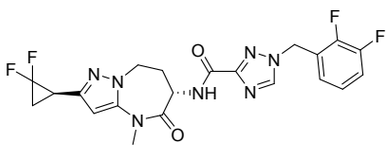
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,3-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



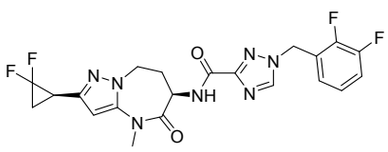
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,4-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



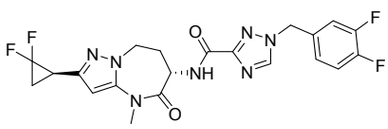
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-((1-metilciclopropil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



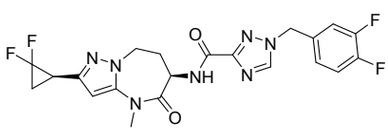
1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



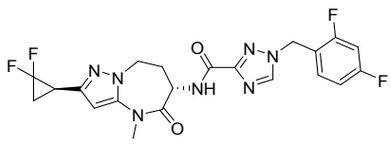
1-(2,3-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



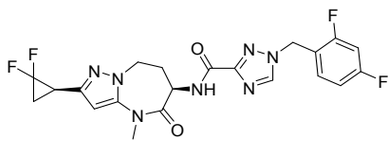
1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



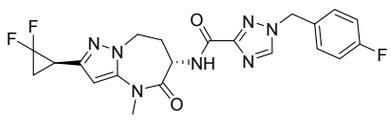
1-(3,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



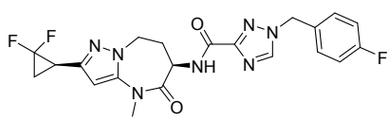
1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



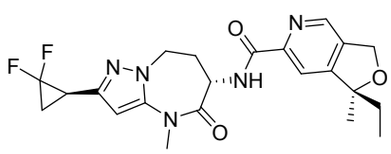
1-(2,4-difluorobencil)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



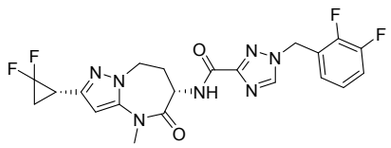
N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



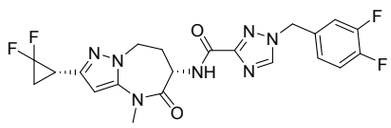
N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



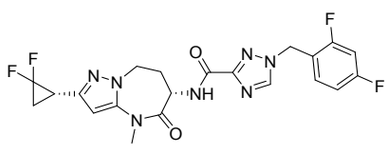
(S)-N-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



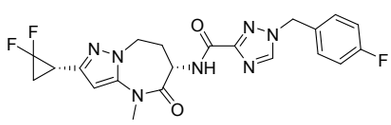
1-(2,3-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



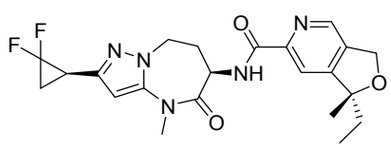
1-(3,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



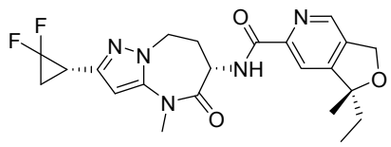
1-(2,4-difluorobencil)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



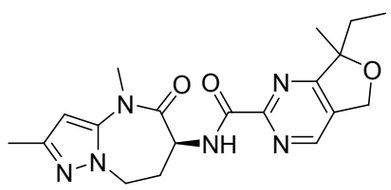
N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



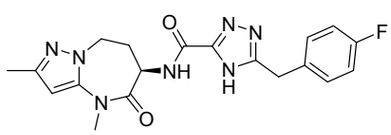
(R)-N-((R)-2-((R)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



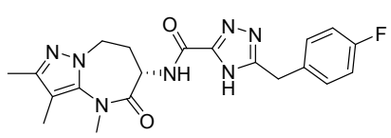
(R)-N-((S)-2-((S)-2,2-difluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-etil-1-metil-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-carboxamida;



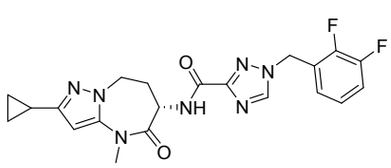
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-etil-7-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;



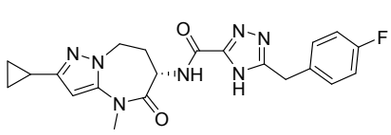
(R)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



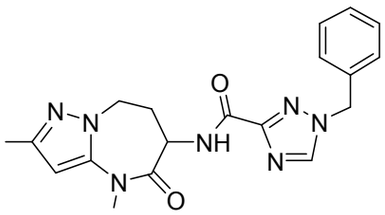
(S)-5-(4-fluorobencil)-N-(2,3,4-trimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



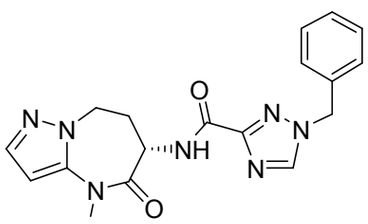
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



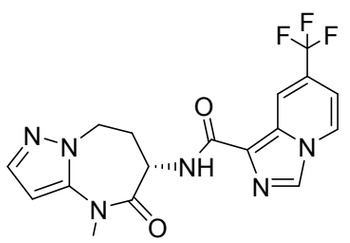
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-(4-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



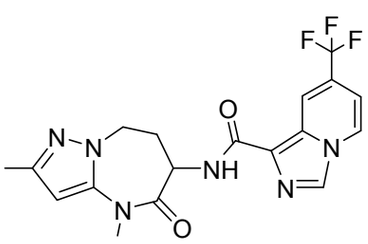
1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



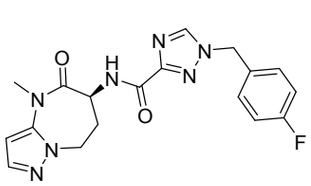
(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



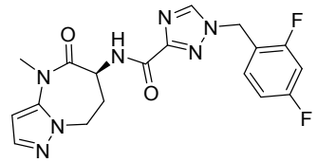
(S)-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;



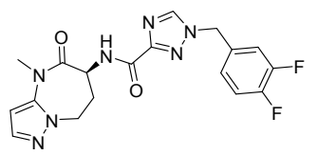
N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida;



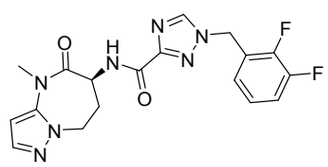
1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



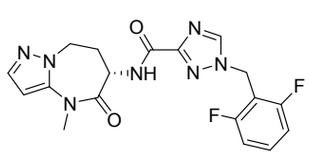
1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



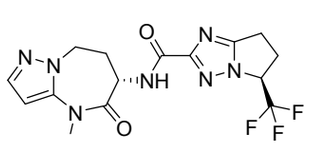
1-[(3,4-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



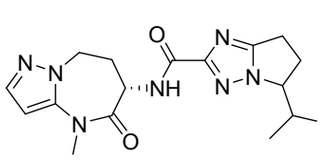
1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



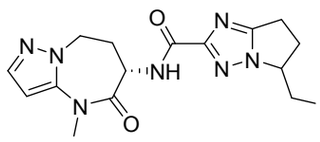
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



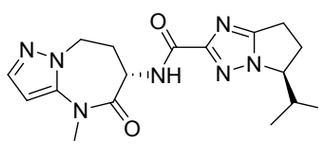
(5S)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



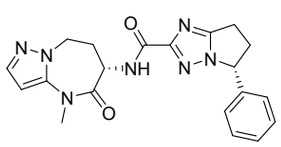
5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



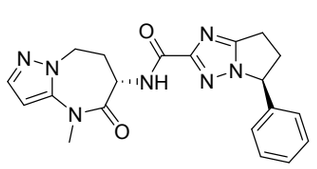
5-etil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



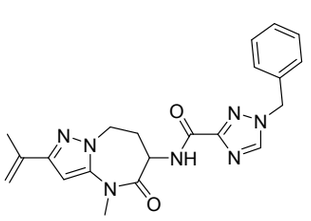
(5S)-5-isopropil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



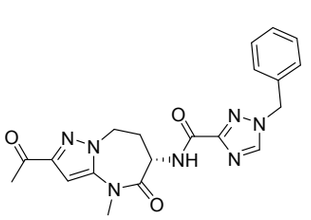
(5R)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



(5S)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;

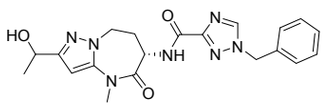


1-bencil-N-(2-isopropenyl-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

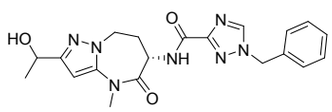


(S)-N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-

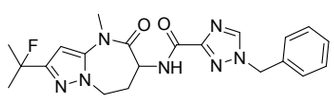
6-il)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



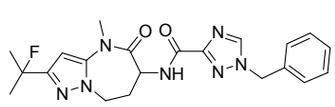
1-bencil-N-((6S)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



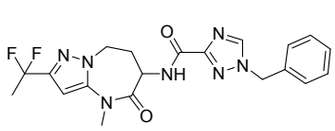
1-bencil-N-((6S)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



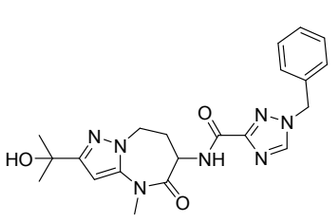
1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



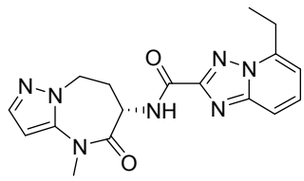
1-bencil-N-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



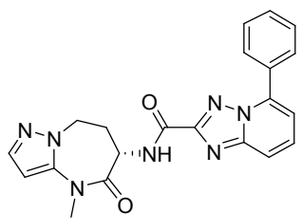
1-bencil-N-[2-(1,1-difluoroetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



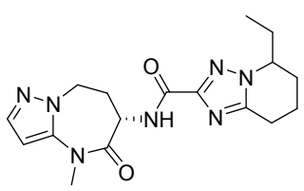
1-bencil-N-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



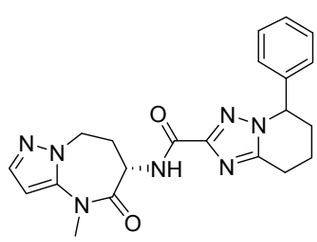
5-etil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



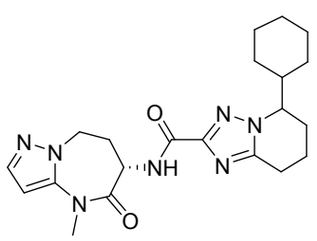
N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



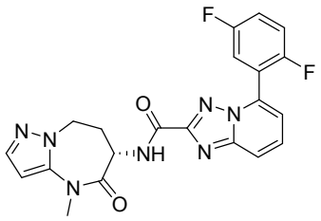
5-etil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



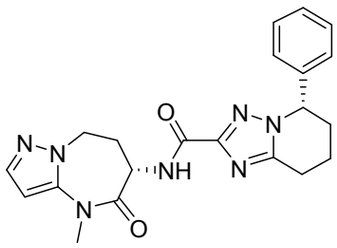
5-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



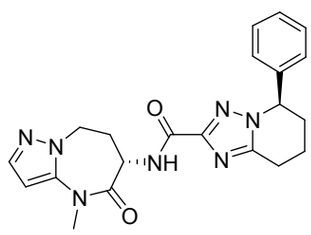
5-ciclohexil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



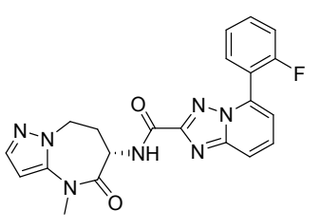
5-(2,5-difluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



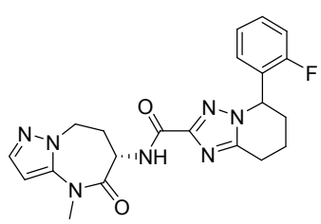
(S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



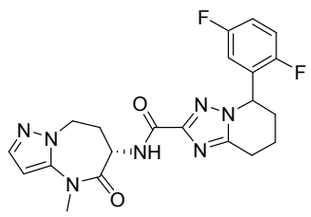
rac-(5R)-5-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



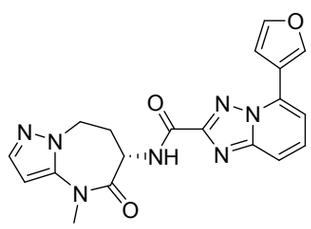
5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



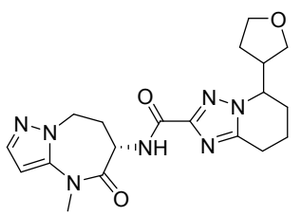
5-(2-fluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



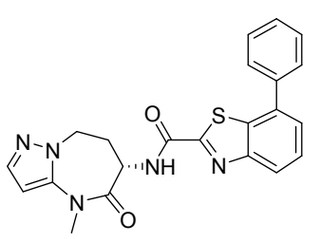
5-(2,5-difluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



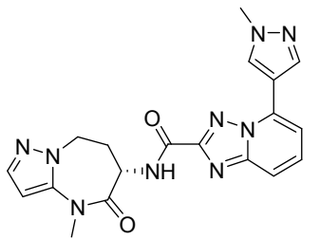
5-(3-furyl)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



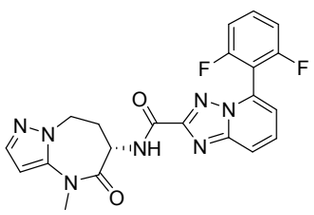
N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5-tetrahidrofuran-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



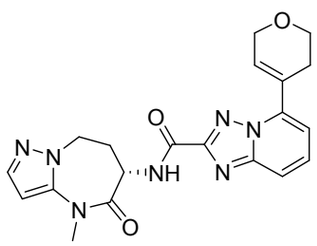
7-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,3-benzothiazol-2-carboxamida;



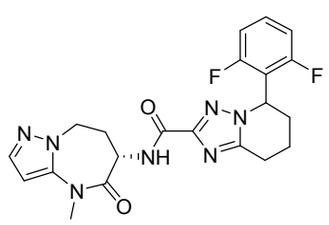
N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5-(1-metilpyrazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



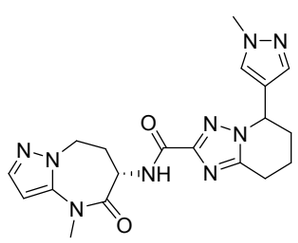
5-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



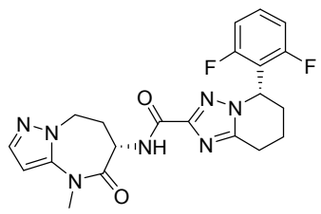
5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



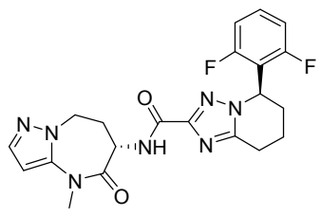
5-(2,6-difluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



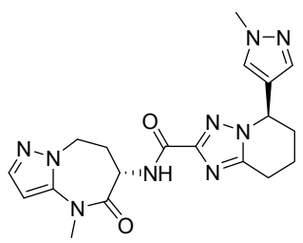
5-(1-metilpyrazol-4-il)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



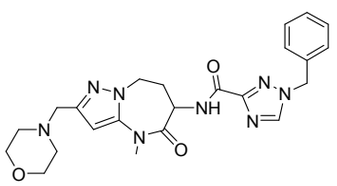
rac-(5S)-5-(2,6-difluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



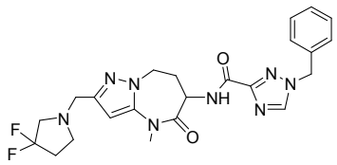
rac-(5R)-5-(2,6-difluorofenil)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



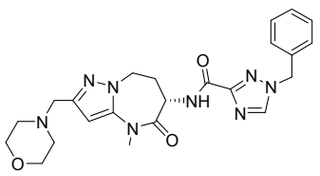
rac-(5R)-5-(1-metilpyrazol-4-il)-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



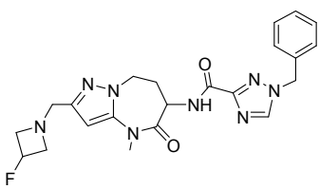
1-bencil-N-[4-metil-2-(morpholinometil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



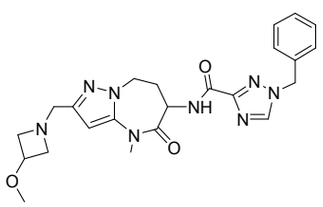
1-bencil-N-[2-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



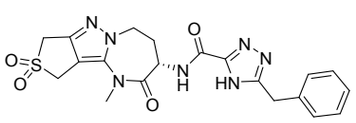
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(morpholinometil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



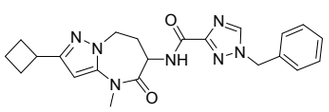
1-bencil-N-[2-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



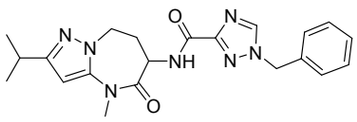
1-bencil-N-[2-[(3-methoxyazetidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



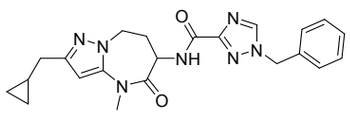
(S)-5-bencil-N-(1-metil-9,9-dioxido-2-oxo-1,2,3,4,5,10-hexahidro-8H-tieno[3',4':3,4]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



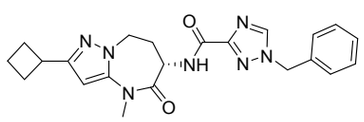
1-bencil-N-(2-ciclobutil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



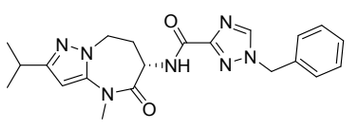
1-bencil-N-(2-isopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



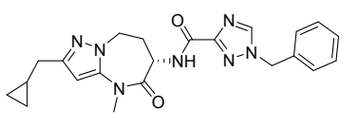
1-bencil-N-(2-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



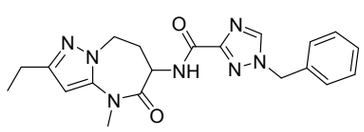
(S)-1-bencil-N-(2-ciclobutil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



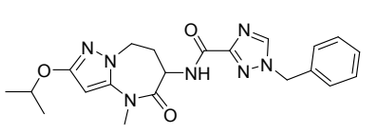
(S)-1-bencil-N-(2-isopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



(S)-1-bencil-N-(2-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

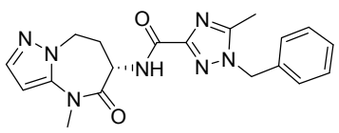


1-bencil-N-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

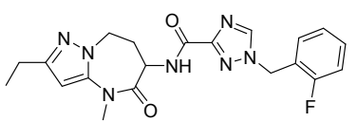


1-bencil-N-(2-isopropoxy-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-

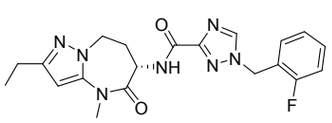
a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



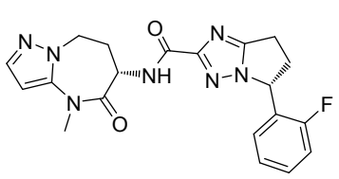
(S)-1-bencil-5-metil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



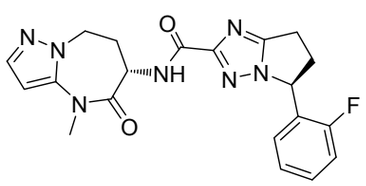
N-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



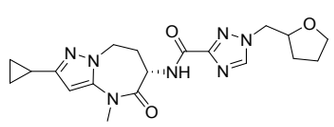
(*S*)-*N*-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3]diazepin-6-il)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



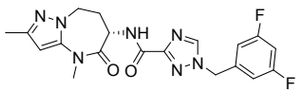
(R)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



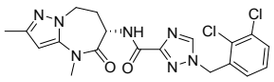
(S)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



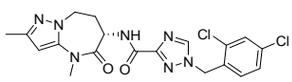
N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



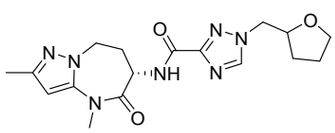
1-[(3,5-difluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



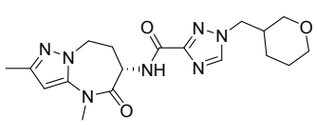
1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



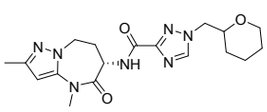
1-[(2,4-diclorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



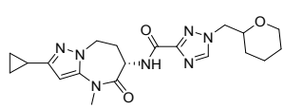
N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



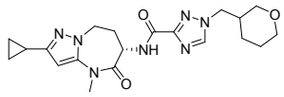
N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



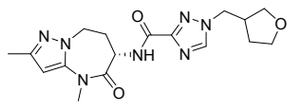
N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



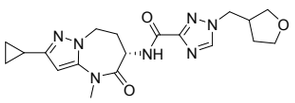
N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



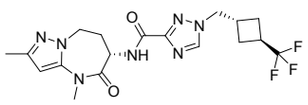
N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



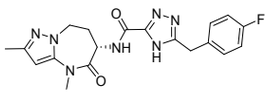
N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



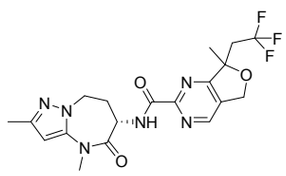
N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



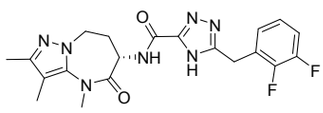
N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbox amide;



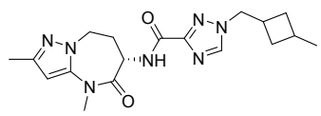
5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



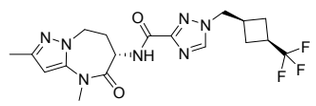
7-metil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;



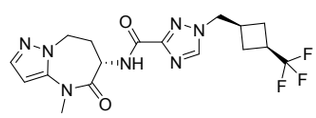
5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,3,4-trimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



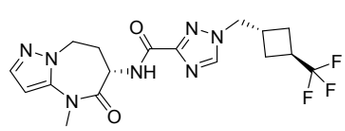
1-[(3-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



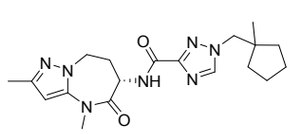
N-(S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R)-3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



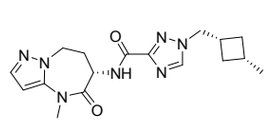
N-(S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1S,3R) -3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



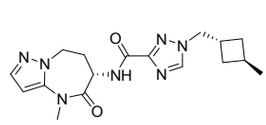
N-(S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-(((1R,3S) -3-trifluorometilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



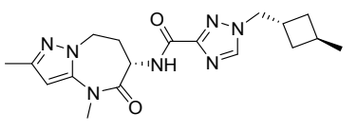
1-[(1-metilciclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



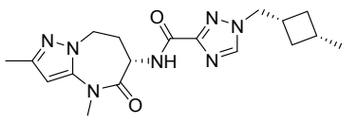
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3R)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



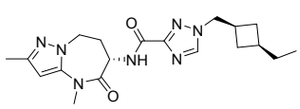
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



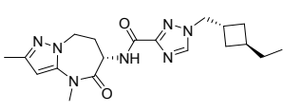
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3S)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



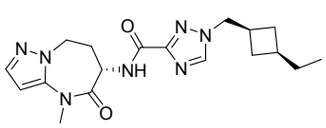
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3R)-3-metilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



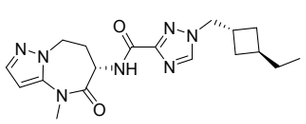
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



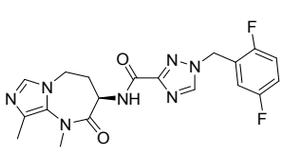
N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1R,3R)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

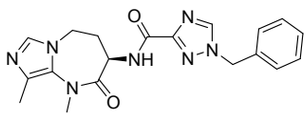


N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(((1S,3S)-3-etilciclobutil)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

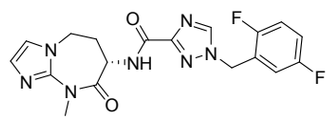


1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-

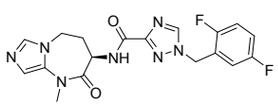
imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



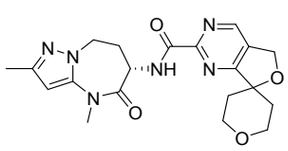
1-bencil-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



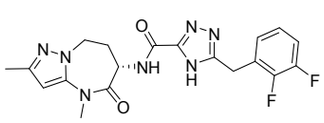
1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(7S)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



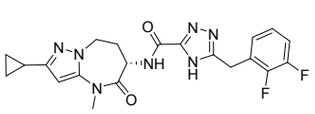
1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



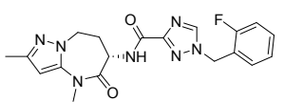
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida;



5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

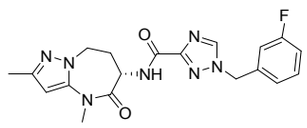


5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

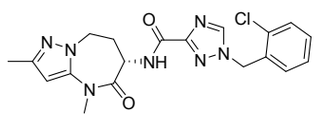


1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-

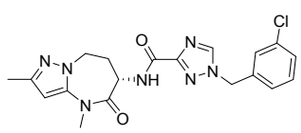
a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



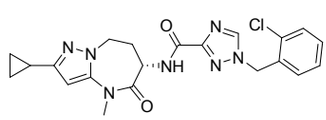
1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



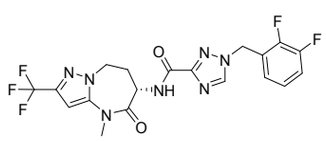
1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



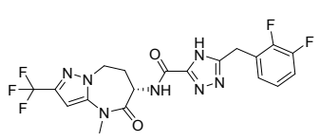
1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



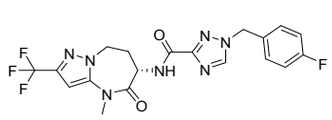
1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



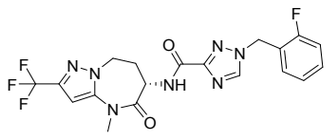
1-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



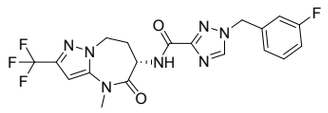
5-[(2,3-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



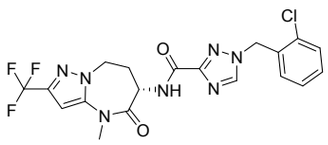
1-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



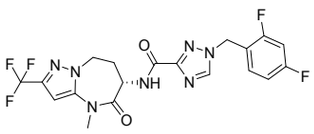
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



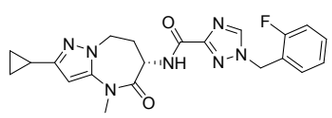
1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



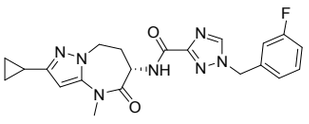
1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



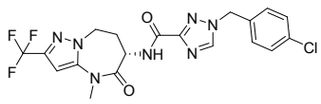
1-[(2,4-difluorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



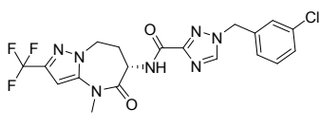
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



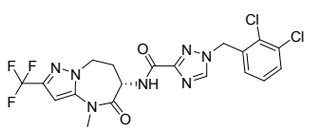
1-[(3-fluorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



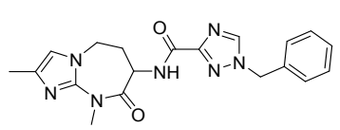
1-[(4-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



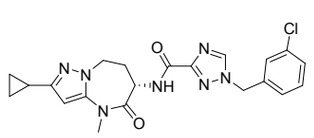
1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



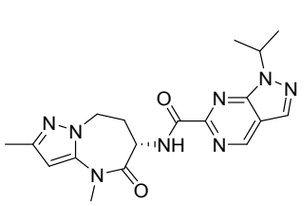
1-[(2,3-diclorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



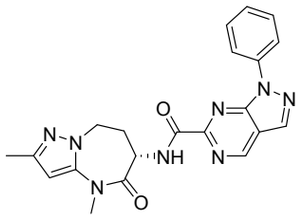
1-bencil-N-(2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



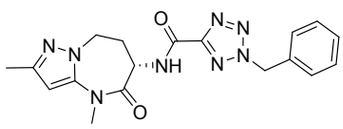
1-[(3-clorofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



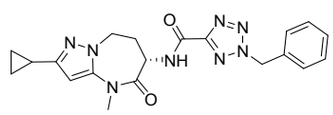
1-isopropil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;



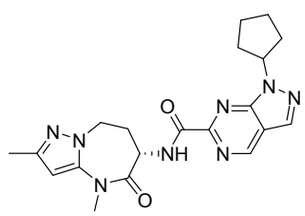
1-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;



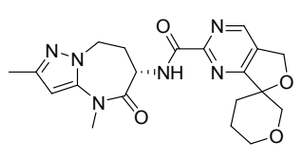
2-bencil-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-iltetrazol-5-carboxamida;



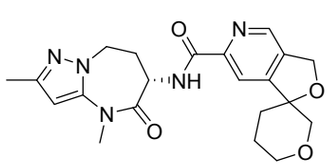
(S)-2-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida;



1-ciclopentil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;

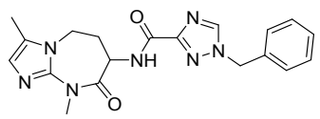


N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidropiran]-2-carboxamida;

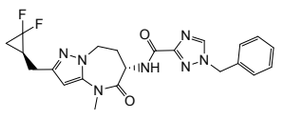


N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-

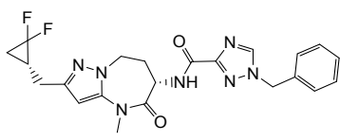
il]espiro[3H-furo[3,4-c]piridin-1,3'-tetrahidropiran]-6-carboxamida;



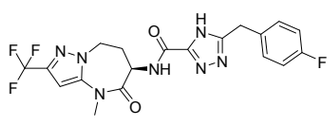
1-bencil-N-(3,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



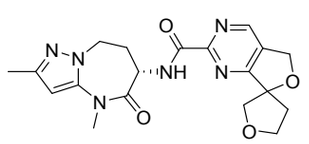
1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1S)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



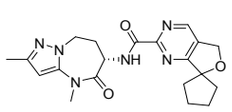
1-bencil-N-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(1R)-2,2-difluorociclopropilmetil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



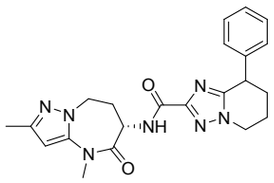
5-[(4-fluorofenil)metil]-N-(6R)-4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



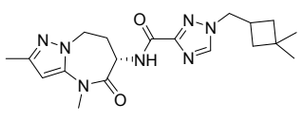
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida;



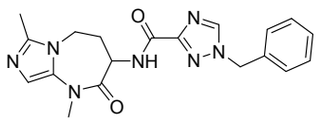
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida;



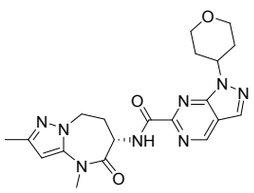
8-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



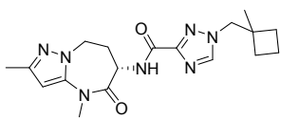
1-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



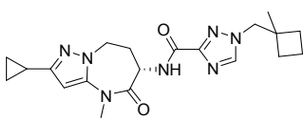
1-bencil-N-(1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



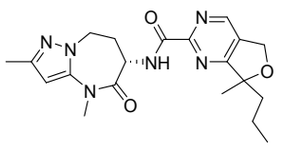
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;



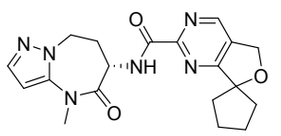
1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



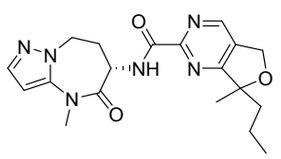
1-[(1-metilciclobutil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



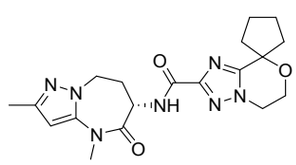
7-metil-7-propil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;



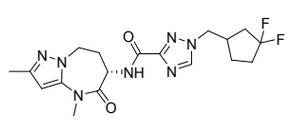
N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5H-furo[3,4-d]pirimidin-7,1'-ciclopentano]-2-carboxamida;



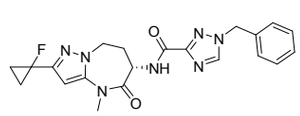
7-metil-7-propil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;



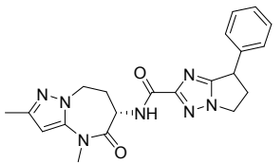
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine-8,1'-ciclopentano]-2-carboxamida;



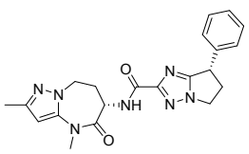
1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



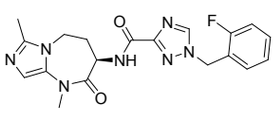
1-bencil-N-(6S)-2-(1-fluorociclopropil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



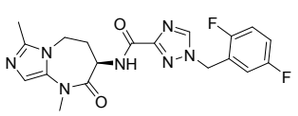
7-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



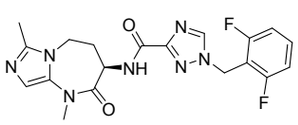
rac-(7S)-7-fenil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



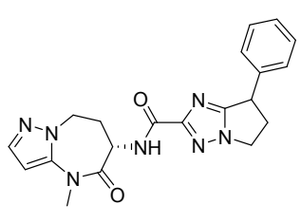
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



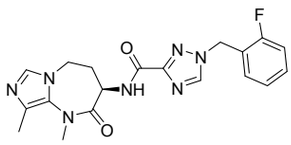
1-[(2,5-difluorofenil)-metil]-N-[(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



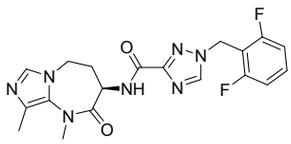
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1,7-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



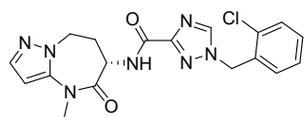
7-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



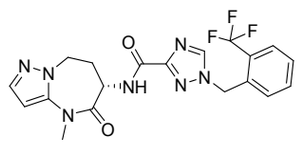
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



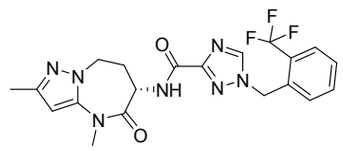
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,9-dimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



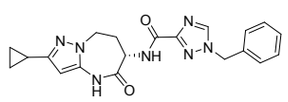
1-[(2-clorofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



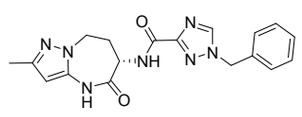
N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



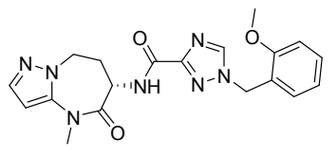
N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



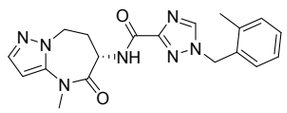
1-bencil-N-(6S)-2-ciclopropil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



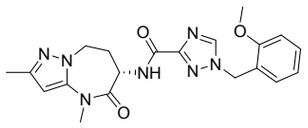
1-bencil-N-(6S)-2-metil-5-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



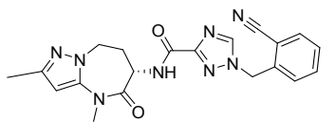
1-[(2-methoxyfenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



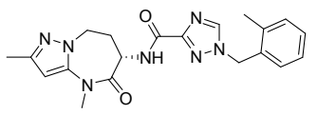
1-(o-tolylmetil)-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



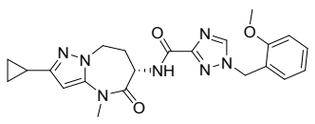
1-[(2-methoxyfenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



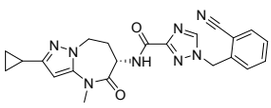
1-[(2-cyanofenil)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



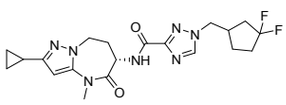
1-(o-tolylmetil)-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



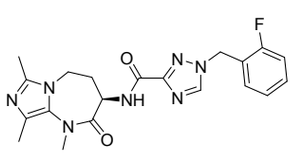
1-[(2-methoxyfenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



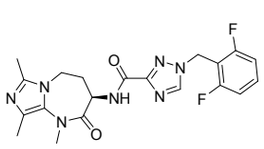
1-[(2-cyanofenil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



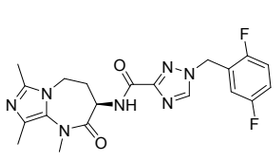
1-[(3,3-difluorociclopentil)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



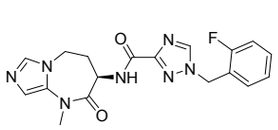
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



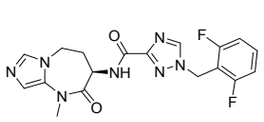
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

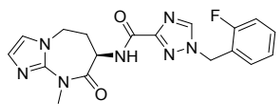


1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

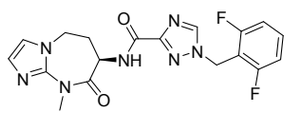


1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(3R)-1-metil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-

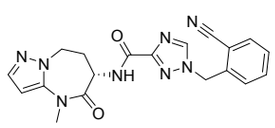
a][1,3]diazepin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



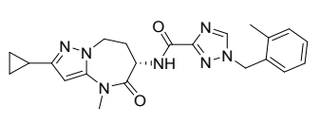
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(7R)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



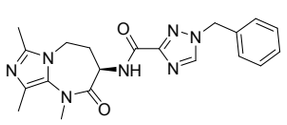
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(7R)-9-metil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



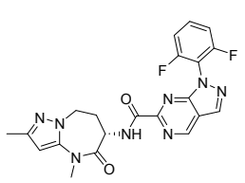
1-[(2-cianofenil)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



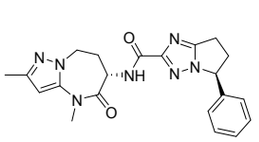
1-(o-tolylmetil)-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



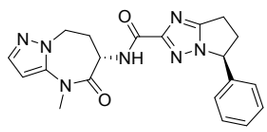
1-bencil-N-(3R)-1,7,9-trimetil-2-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



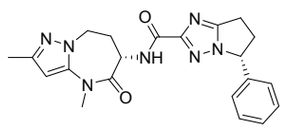
1-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;



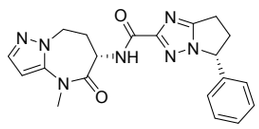
(S)-N-((S)-2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



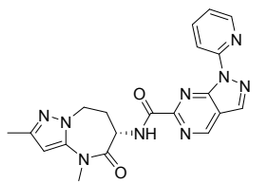
rac-(5S)-5-fenil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



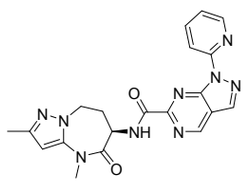
(5R)-5-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



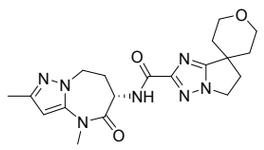
(5R)-5-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



1-(2-pyridyl)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;

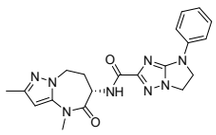


1-(2-pyridyl)-N-[(6R)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxamida;

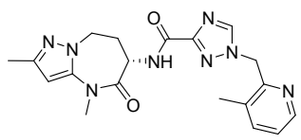


N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-

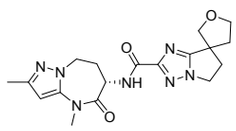
il]espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7,4'-tetrahidropiran]-2-carboxamida;



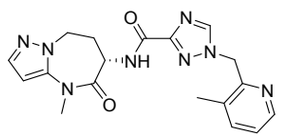
4-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



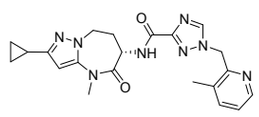
1-[(3-metil-2-pyridyl)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



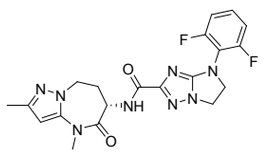
N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]espiro[5,6-dihidropirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7,3'-tetrahidrofuran]-2-carboxamida;



1-[(3-metil-2-pyridyl)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

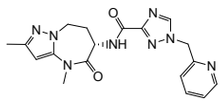


1-[(3-metil-2-pyridyl)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

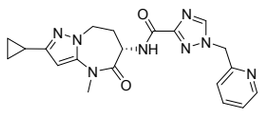


4-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-

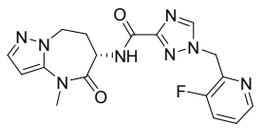
a][1,3]diazepin-6-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



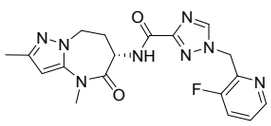
1-(2-pyridylmetil)-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



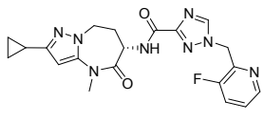
1-(2-pyridylmetil)-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



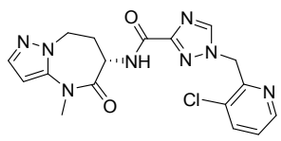
1-[(3-fluoro-2-pyridyl)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



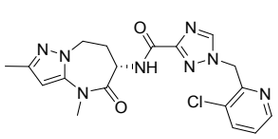
1-[(3-fluoro-2-pyridyl)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



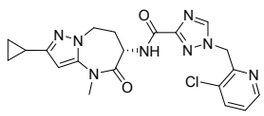
1-[(3-fluoro-2-pyridyl)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



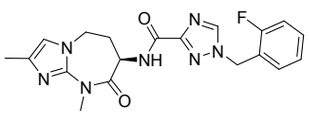
1-[(3-cloro-2-pyridyl)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



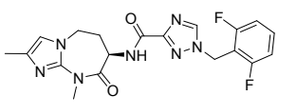
1-[(3-cloro-2-piridyl)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



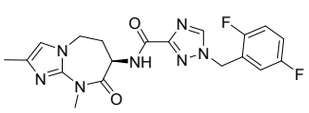
1-[(3-cloro-2-piridyl)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



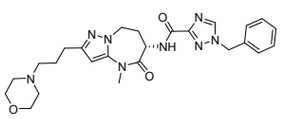
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



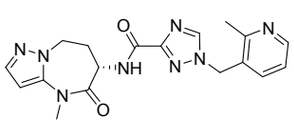
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



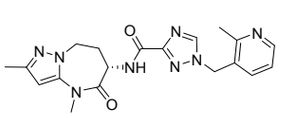
1-[(2,5-difluorofenil)metil]-N-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



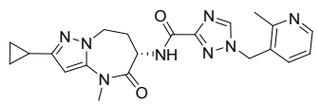
1-bencil-N-(6S)-4-metil-2-(3-morpholinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



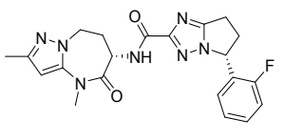
1-[(2-metil-3-piridyl)metil]-N-(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



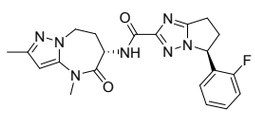
1-[(2-metil-3-piridyl)metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



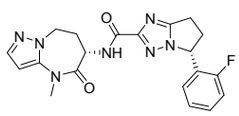
1-[(2-metil-3-piridyl)metil]-N-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



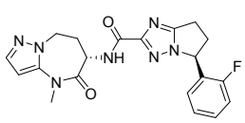
(5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



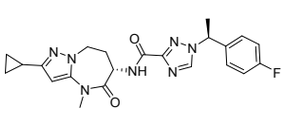
(5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



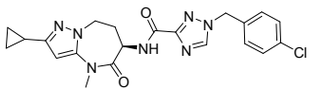
(5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



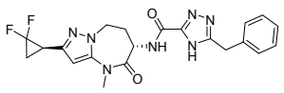
(5S)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



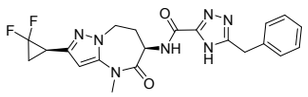
N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-[rac-(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



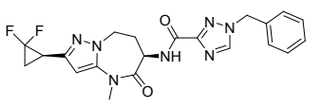
(R)-1-(4-clorobencil)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



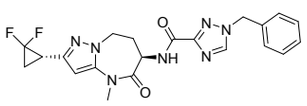
5-bencil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



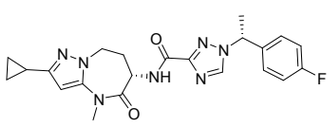
5-bencil-N-[rac-(6R)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



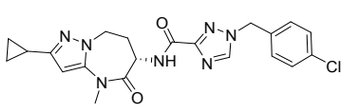
1-bencil-N-[rac-(6R)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



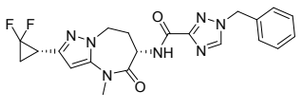
1-bencil-N-[rac-(6R)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1S)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



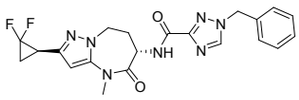
N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1-[rac-(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



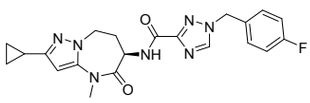
1-[(4-clorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



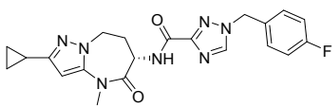
1-[(4-clorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



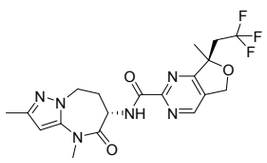
1-bencil-N-[rac-(6S)-4-metil-5-oxo-2-[rac-(1R)-2,2-difluorociclopropil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



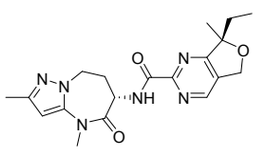
1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6R)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



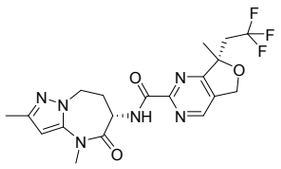
1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[rac-(6S)-2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



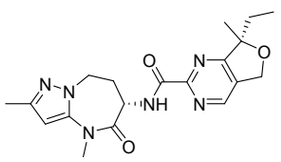
rac-(7R)-7-metil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;



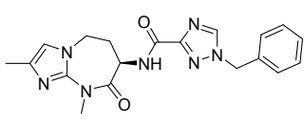
rac-(7R)-7-etil-7-metil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;



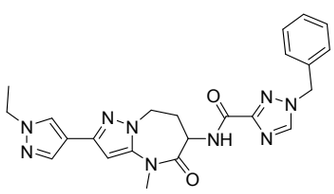
rac-(7S)-7-metil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;



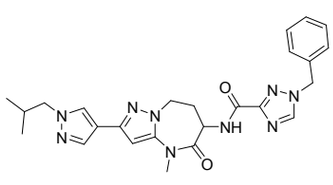
rac-(7S)-7-etil-7-metil-N-[rac-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5H-furo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida;



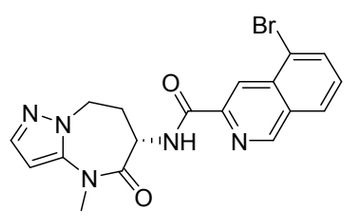
1-bencil-N-[rac-(7R)-2,9-dimetil-8-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,3]diazepin-7-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



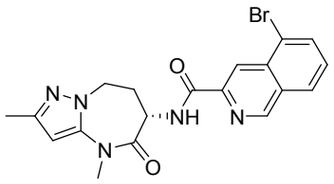
1-bencil-N-[2-(1-etilpyrazol-4-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



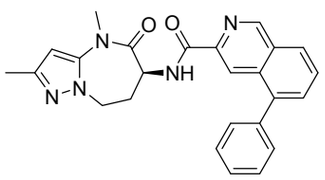
1-bencil-N-[2-(1-isobutylpyrazol-4-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



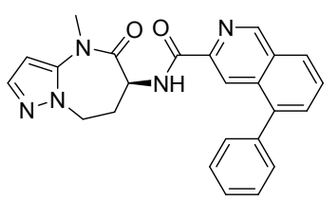
5-bromo-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]isoquinoline-3-carboxamida;



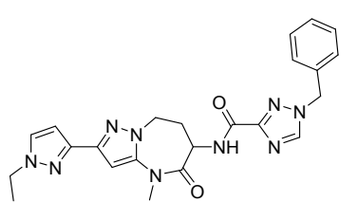
5-bromo-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]isoquinoline-3-carboxamida;



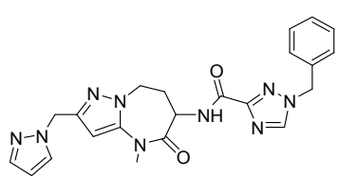
5-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]isoquinoline-3-carboxamida;



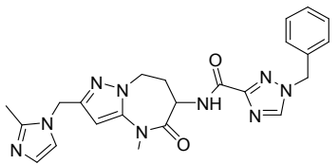
5-fenil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]isoquinoline-3-carboxamida;



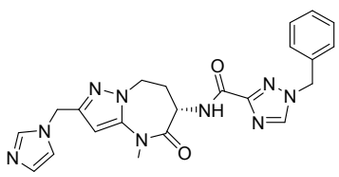
1-bencil-N-[2-(1-etilpyrazol-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



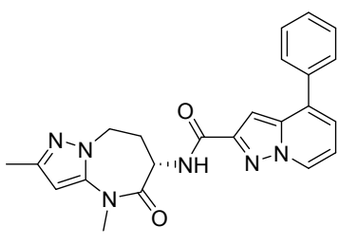
1-bencil-N-[4-metil-5-oxo-2-(pyrazol-1-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



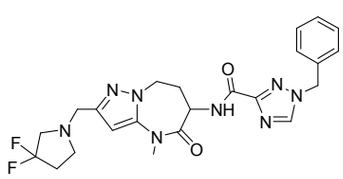
1-bencil-N-[4-metil-2-[(2-metilimidazol-1-il)metil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



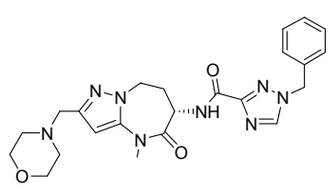
(S)-1-bencil-N-[2-(imidazol-1-ilmetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



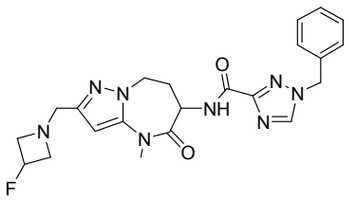
(S)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-4-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



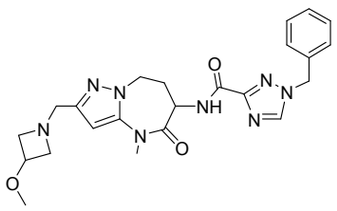
1-bencil-N-[2-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



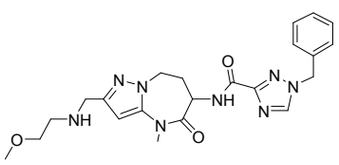
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(morpholinometil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



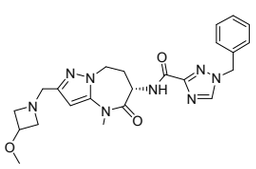
1-bencil-N-[2-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



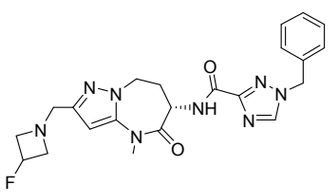
1-bencil-N-[2-[(3-methoxyazetidin-1-il)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



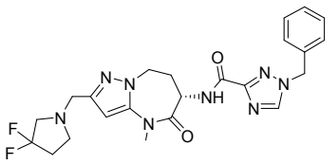
1-bencil-N-[2-[(2-methoxyetilamino)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



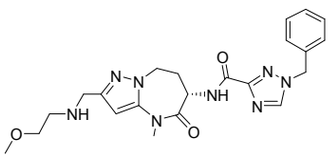
(S)-1-bencil-N-(2-((3-methoxyazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



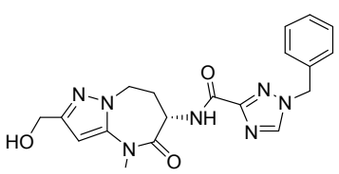
(S)-1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



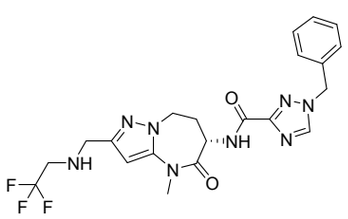
(S)-1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropyrrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



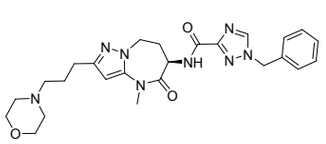
(S)-1-bencil-N-(2-(((2-methoxyetil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



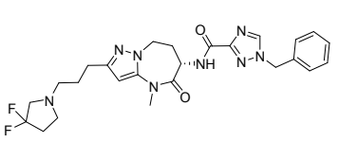
1-bencil-N-[(6S)-2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



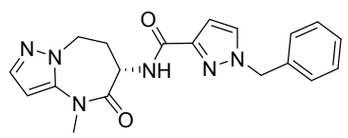
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



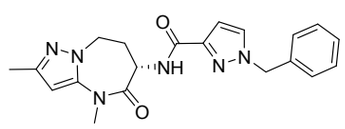
1-bencil-N-[(6R)-4-metil-2-(3-morpholinopropil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



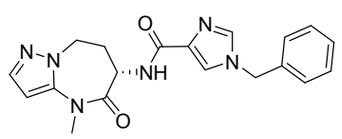
1-bencil-N-[(6S)-2-[3-(3,3-difluoropyrrolidin-1-il)propil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



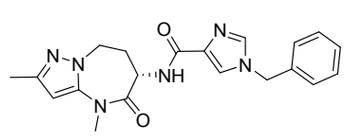
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida;



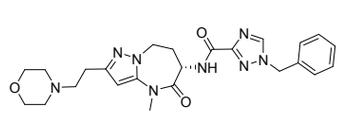
1-bencil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]pirazol-3-carboxamida;



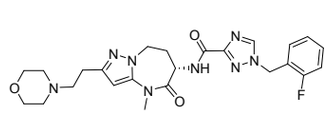
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida;



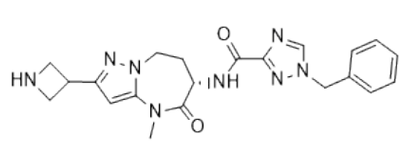
1-bencil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]imidazol-4-carboxamida;



1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morpholinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

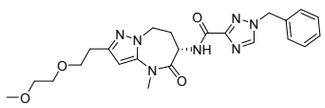


1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-(2-morpholinoetil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

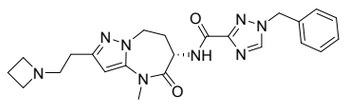


1-bencil-N-[(6S)-2-(azetidin-3-il)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-

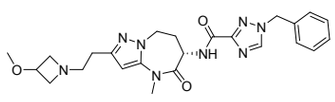
a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



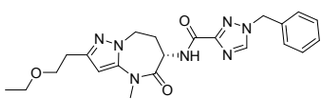
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(2-methoxyethoxy)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



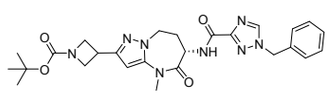
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



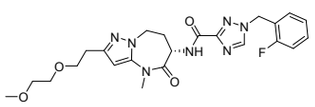
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-methoxyazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



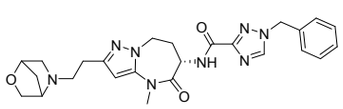
1-bencil-N-[(6S)-2-(2-ethoxyetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



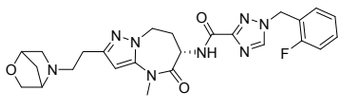
tert-butyl-3-[(6S)-6-[(1-bencil-1,2,4-triazol-3-carbonyl)amino]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-2-il]azetidine-1-carboxylate;



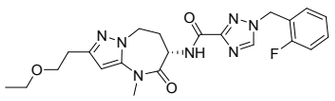
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(2-methoxyethoxy)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



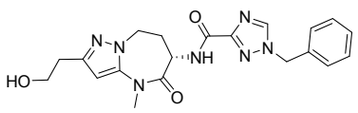
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



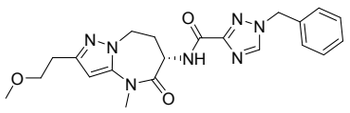
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-2-[2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil]-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



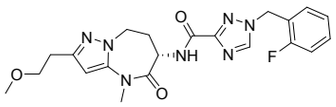
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-(2-ethoxyetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



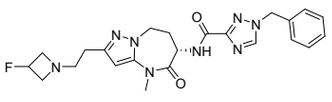
1-bencil-N-[(6S)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



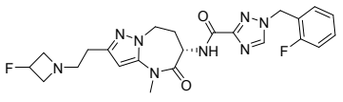
1-bencil-N-[(6S)-2-(2-methoxyetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



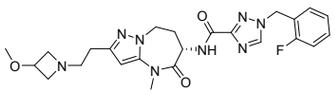
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-(2-methoxyetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



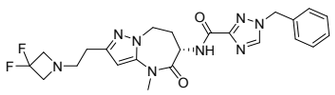
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



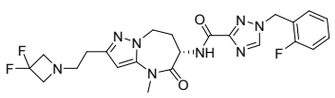
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



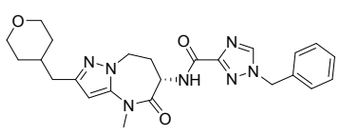
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3-methoxyazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



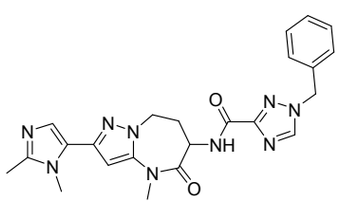
1-bencil-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



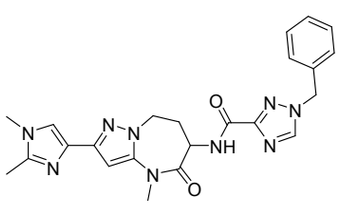
1-[(2-fluorofenil)metil]-N-[(6S)-2-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



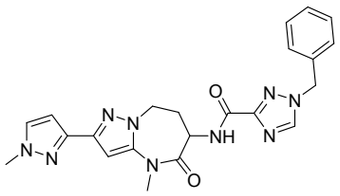
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



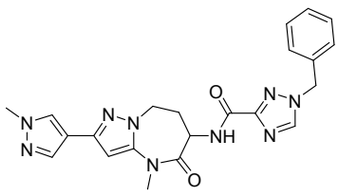
1-bencil-N-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



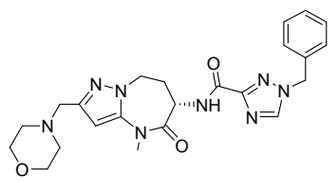
1-bencil-N-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



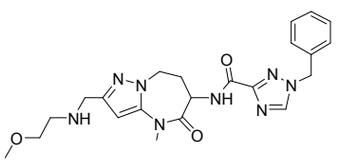
1-bencil-N-(4-metil-2-(1-metil-1H-pyrazol-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



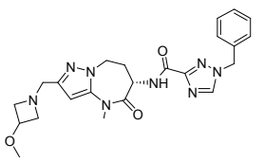
1-bencil-N-(4-metil-2-(1-metil-1H-pyrazol-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



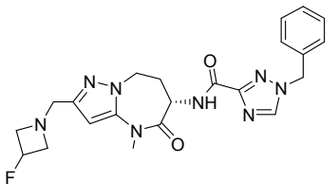
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-2-(morpholinometil)-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



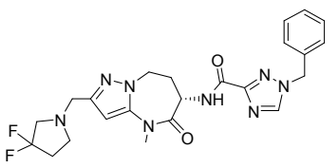
1-bencil-N-[2-[(2-methoxyetilamino)metil]-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



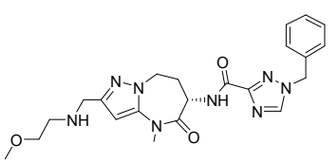
(S)-1-bencil-N-(2-((3-methoxyazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



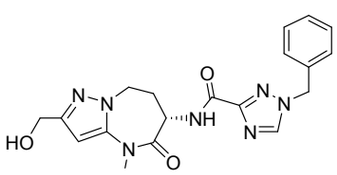
(S)-1-bencil-N-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



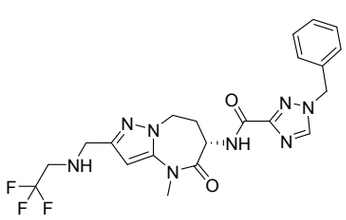
(S)-1-bencil-N-(2-((3,3-difluoropyrrolidin-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



(S)-1-bencil-N-(2-(((2-methoxyetil)amino)metil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



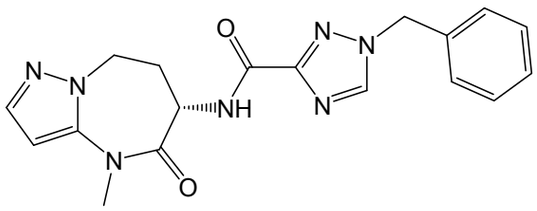
1-bencil-N-[(6S)-2-(hidroximetil)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida; and



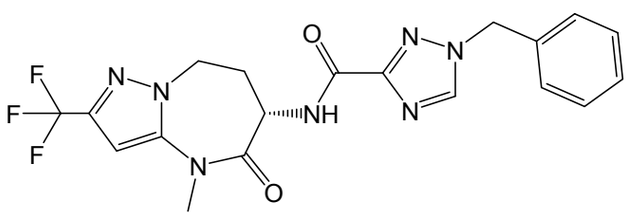
1-bencil-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

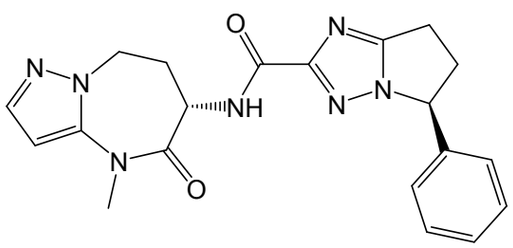
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



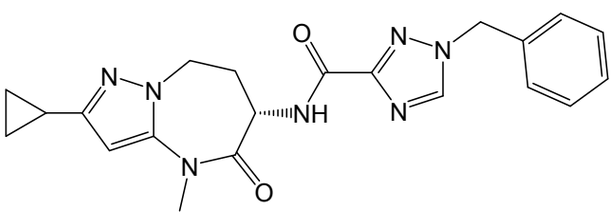
(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



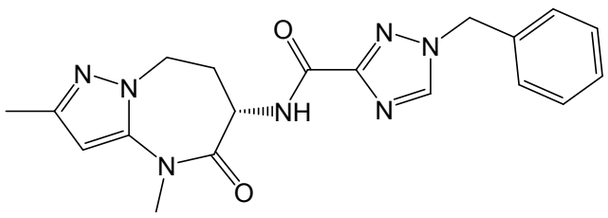
(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



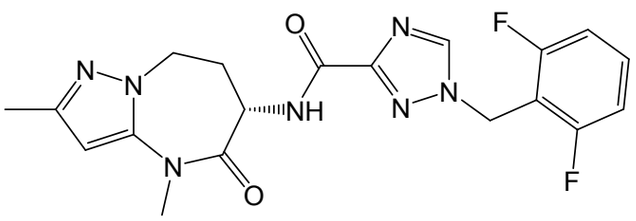
(S)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



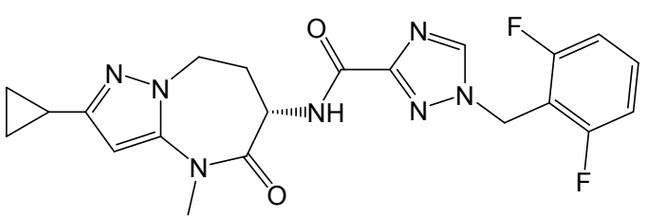
(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



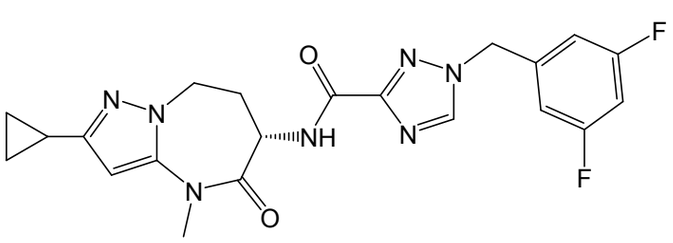
(S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



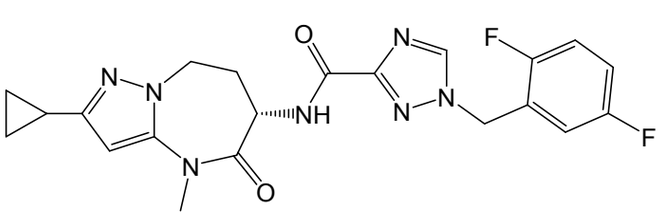
(S)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



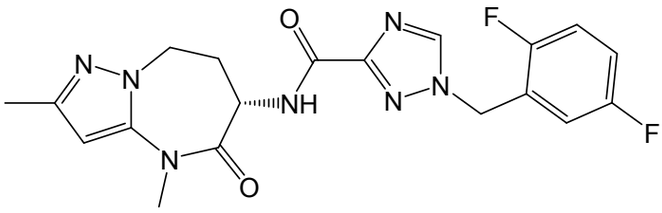
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



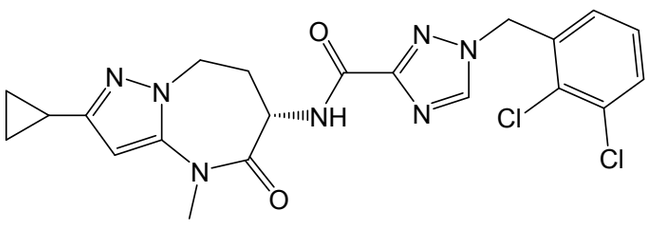
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



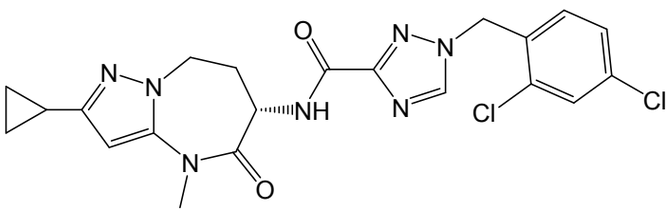
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



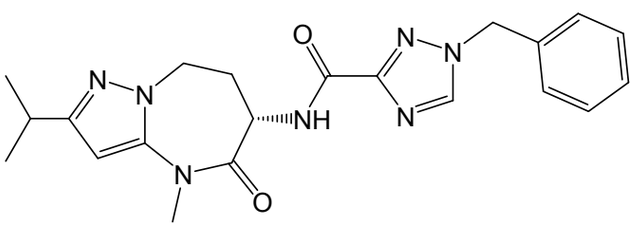
(S)-1-(2,5-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



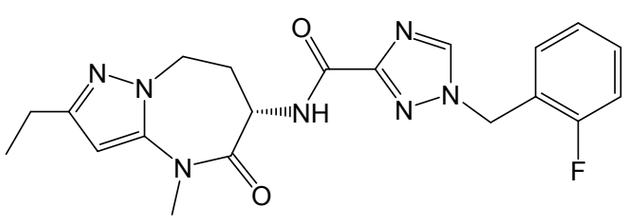
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,3-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



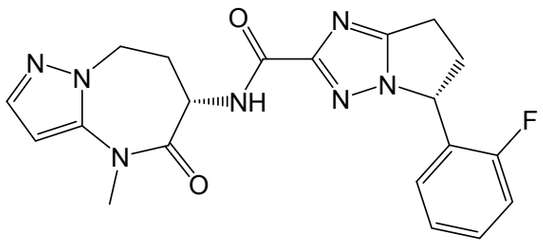
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,4-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



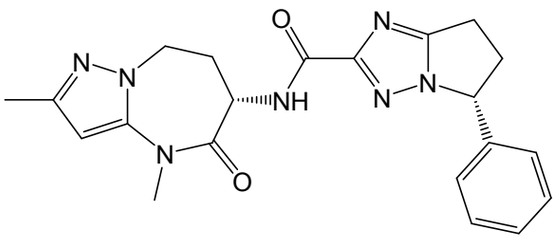
(S)-1-bencil-N-(2-isopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



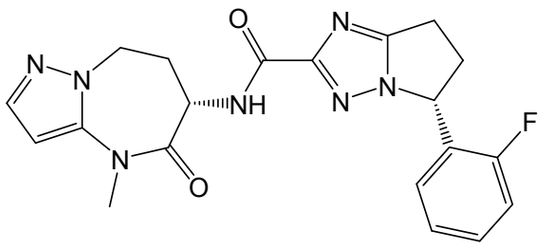
(S)-N-(2-etil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



(R)-5-(2-fluorofenil)-N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;

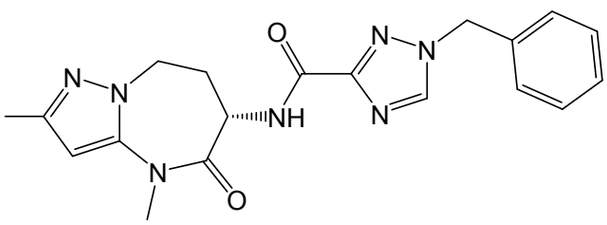


(5R)-5-fenil-N-[(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5Hpirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida; and



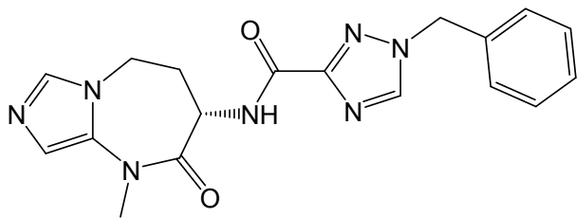
(5R)-5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

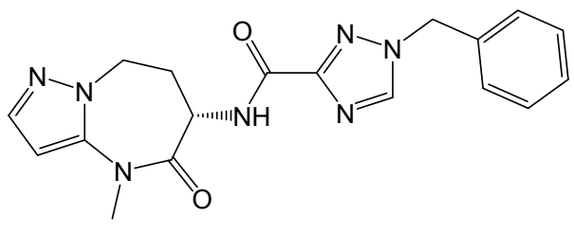


(S)-1-bencil-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

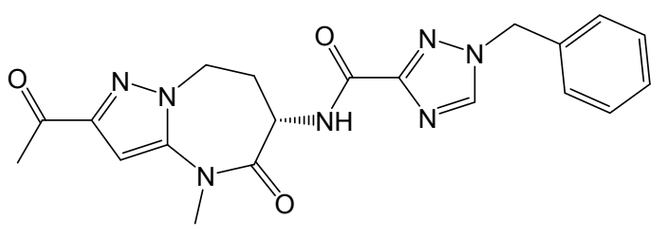
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



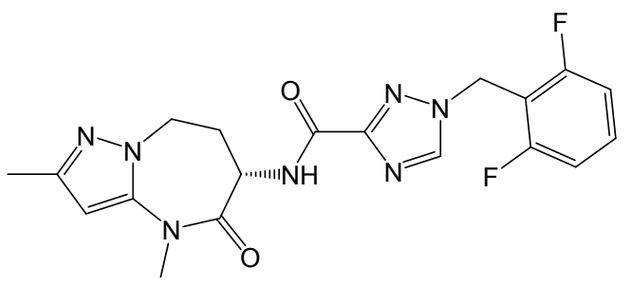
(S)-1-bencil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a][1,3]diazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



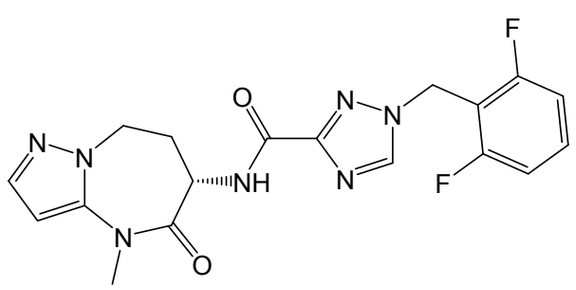
(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



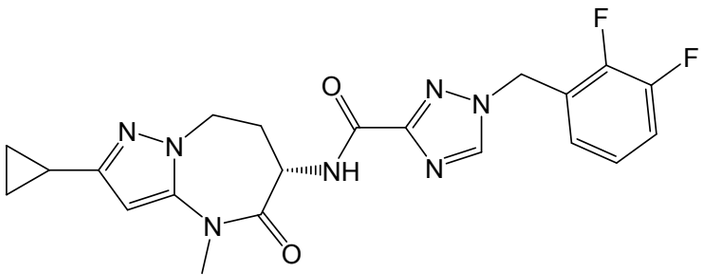
(S)-N-(2-acetil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



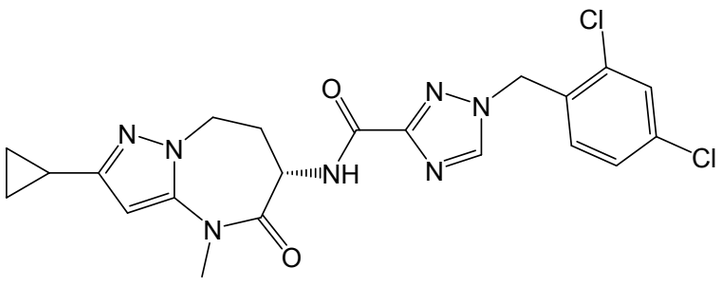
(S)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(2,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



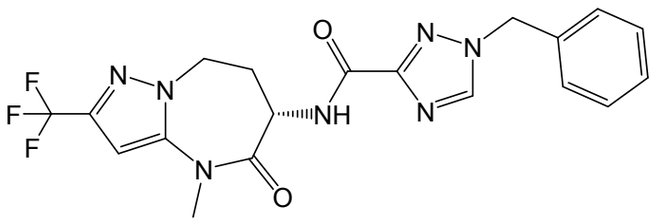
1-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



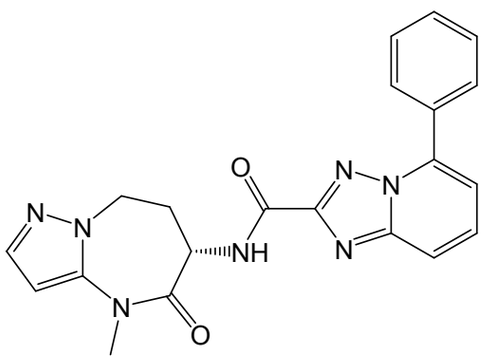
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,3-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



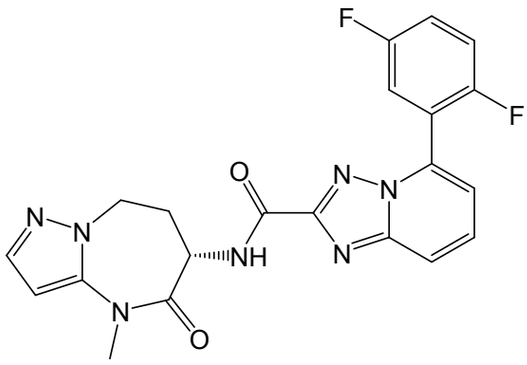
(S)-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(2,4-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



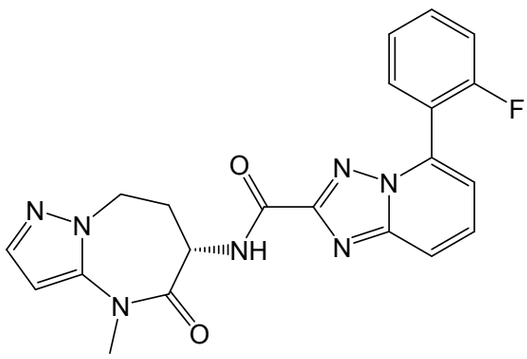
(S)-1-bencil-N-(4-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



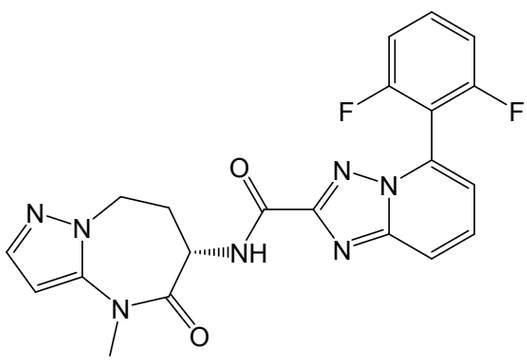
N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



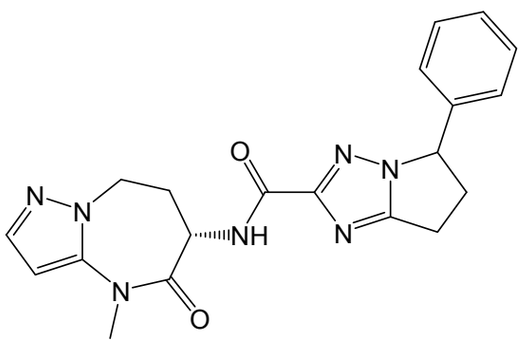
5-(2,5-difluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



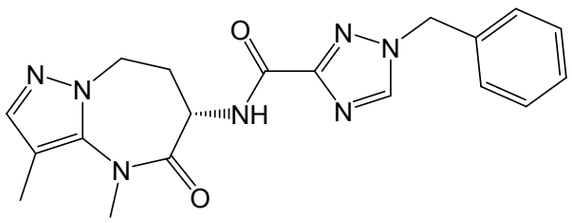
5-(2-fluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



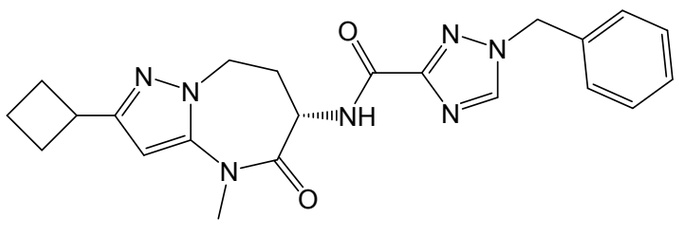
5-(2,6-difluorofenil)-N-[(6S)-4-metil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;



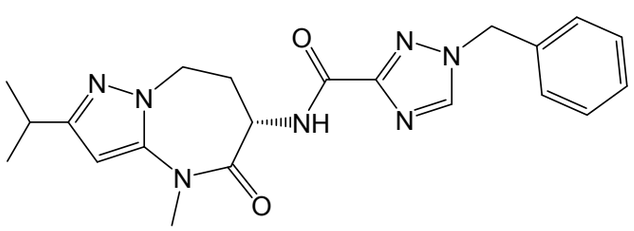
N-((S)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-5-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamida;



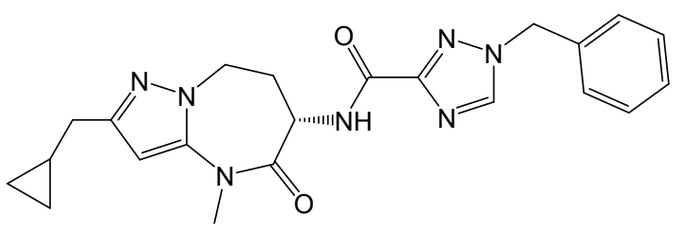
(S)-1-bencil-N-(3,4-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



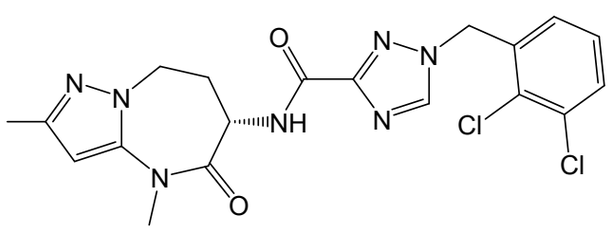
(S)-1-bencil-N-(2-ciclobutil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



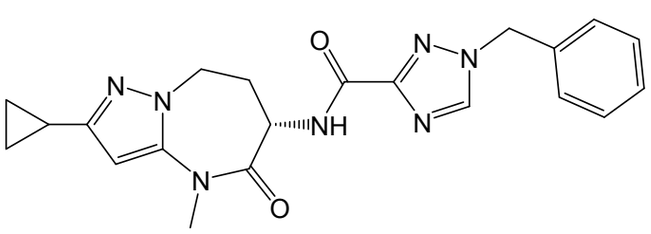
(S)-1-bencil-N-(2-isopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



(S)-1-bencil-N-(2-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

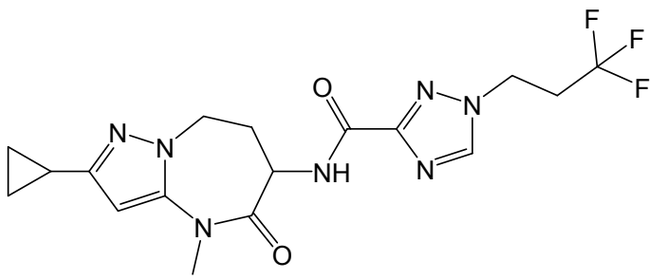


1-[(2,3-diclorofenil)-metil]-N-(6S)-2,4-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il-1,2,4-triazol-3-carboxamida; y



(S)-1-bencil-N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

21. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es



N-(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-6-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.- **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"LACTAMAS BICÍCLICAS COMO INHIBIDORES DE RIP1 CINASA"**.-Clase **C07D 403/12**.-Expediente número **NC2017/0013709**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 6 de mayo de 2019, y a mi solicitud de plazo del 18 de julio de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1952** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, junto con el título, la descripción y la novedad de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además, se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

Primero, en relación con el título de la solicitud, el examinador establece que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud que se encuentra en la descripción y el capítulo reivindicatorio, por lo que sugiere realizar las correcciones necesarias.

En este sentido, y siguiendo la sugerencia del examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar dicho título, de tal forma que se lee como sigue:

"***LACTAMAS BICÍCLICAS COMO INHIBIDORES DE RIP1 CINASA***"

En este sentido, me permito enfatizar que este nuevo título refleja de materia clara el objetivo de la invención, destacando las características técnicas esenciales de la materia reivindicada. Por lo tanto, el nuevo título cumple a cabalidad con la sugerencia presentada por el examinador.

4. **MODIFICACIONES A LA DESCRIPCIÓN.**

Segundo, me permito declarar que es deseo del solicitante presentar un capítulo descriptivo modificado, el cual no implica de ninguna manera una ampliación del alcance de la solicitud originalmente presentada.

Dichas modificaciones a la descripción corresponden a correcciones en las fórmulas Markush de los compuestos reivindicados, en donde el R_1 estaba como subíndice, pero ahora se encuentra en superíndice R^1 como se describe en la misma descripción. Adicionalmente, se corrigieron los nombres de los compuestos en los ejemplos 482, 498, 510, 537, 542, 565 y 776, ya que los nombres actuales no corresponden a las estructuras allí descritas.

En vista de las anteriores modificaciones, me permito resaltar que la descripción de la solicitud en estudio es clara y suficiente, ajustándose completamente a las exigencias del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000, además de ninguna manera presenta un ampliación a la materia divulgada originalmente.

5. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

5.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

En segundo lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que remplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **nuevo capítulo reivindicatorio**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Las modificaciones de este capítulo modificado se exponen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se ha limitado el alcance de la estructura Markush, tomando como referencia los ejemplos de la memoria descriptiva. Ademas, se modificaron las estructuras reclamadas para cambiar el R_1 con subíndice a R^1 con superíndice.

- **Nueva reivindicación 2:** tiene como base la reivindicación 3 actualmente presentada, en la cual se han corregido las estructuras reclamadas para cambiar el R_1 con subíndice a R^1 con superíndice, de acuerdo con las modificaciones a la descripción previamente mencionadas. Además, se eliminaron 12 de dichas

estructuras, y se modificaron las definiciones de los sustituyentes, para que esta reivindicación este de acuerdo con la nueva reivindicación 1.

- **Nuevas reivindicaciones 3 a 5, y 10 a 13:** tienen como bases las reivindicaciones 4, 6, 7, y 12 a 15 actualmente presentadas, en donde se han modificado las definiciones de los sustituyentes para estar de acuerdo con la nueva reivindicación 1.

- **Nuevas reivindicaciones 6, 9, 14 y 15:** corresponde a las reivindicaciones 8, 11, 17 y 18 actualmente presentadas.

- **Nueva reivindicación 7:** tiene como base la reivindicación 9 actualmente presentada, en donde se ha eliminado un grupo repetido dentro los reclamados en dicha reivindicación. Además, se ha especificado la parte de la estructura de fórmula (IA) en donde se encuentra los grupos reclamados en esta reivindicación.

- **Nueva reivindicación 8:** tiene como base la reivindicación 10 actualmente presentada, en donde se ha modificado la parte de la estructura Markush reivindicada para estar de acuerdo con los sustituyentes reivindicados, es decir, que se ha colocado una fórmula que no contiene el N al lado del grupo CO, tal y como se evidencia en los sustituyentes siguientes. Esta modificación tiene sustento en la descripción modificada, y se hace solo con la intención de darle mayor claridad al capítulo reivindicatorio.

- **Nueva reivindicación 16:** tiene como base la reivindicación 19 actualmente presentada, en donde se he remplazado la referencia a las tablas de la descripción por los compuestos de dichas tablas.

- **Nueva reivindicación 17:** tiene como base la reivindicación 21 actualmente presentada, en donde sea cambiado vehículo terapéuticamente aceptable por vehículo farmacéuticamente aceptable.

- **Nuevas reivindicaciones 18 a 21:** corresponden nuevas reivindicaciones, las cuales corresponden a compuestos específicos. Estas nuevas reivindicaciones tienen sustento en la nueva reivindicación 18, y en las tablas 1 a 5 de la descripción.

En este sentido, me permito mencionar que las **reivindicaciones 2, 5, 16 y 20** actualmente presentadas **han sido eliminadas** del capítulo modificado. De acuerdo con lo anterior, me permito aclarar que el orden de numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el nuevo capítulo reivindicatorio queda constituido por 21 reivindicaciones,** las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

5.2. **Objeciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Con respecto a las objeciones al capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones del anillo A, sustituyentes del anillo A, anillo B, sustituyentes del anillo B, anillo C, sustituyentes del anillo C, L y X involucran una elevada variabilidad estructural, por ejemplo, los sustituyentes del anillo A o del anillo C pueden ser desde un halógeno hasta un grupo CH_2CH_2(cicloalquilo de 6 carbonos), o pueden ser desde un metilo hasta un hexilo sustituido con varios grupos halógeno; por otro lado, X puede ser desde un grupo -O- hasta un grupo $CHCF_3$; no hay evidencia que con tales modificaciones se pueda mantener la acción terapéutica.*

  De igual forma, esta reivindicación incluye radicales no limitados apropiadamente, debido al uso de términos funcionales como "heteroarilo", "heterociclilo", para los cuales no se incluye una limitación apropiada del tamaño de los anillos y del tipo y cantidad de heteroátomos."

A este respecto, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio previamente mencionadas, en donde la nueva reivindicación 1 se ha limitado a una generalización razonable de los 782 compuesto ejemplificados en la memoria descriptiva.

Asimismo, me permito indicar que los términos generales como heteroarilo o heterocíclico ha sido modificados para especificar la cantidad de miembros en dichos anillos y los posibles heteroátomos en los mismo.

Teniendo en cuenta las modificaciones mencionadas, amablemente solicito a esta Oficina que se retire dicha objeción.

- *"La reivindicación 1 no es clara porque en el primer disclaimer especifica que "si el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, L está ausente de tal forma que el anillo B y el anillo C están condensados", sin embargo, en el tercer disclaimer describe que "si el anillo A es arilo de 6 miembros sin sustituir* ***y L está ausente****, los anillos B y C condensados no son indolilo sin sustituir o indolilo sustituido por uno o dos átomos de halógeno", en este último disclaimer existe la*

posibilidad de que L no esté ausente lo cual contradice al primer disclaimer. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."

En este sentido, me permito mencionar que los disclaimers mencionados por el examinador han sido eliminados del nuevo capítulo reivindicatorio. En consecuencia, respetuosamente solicito que la objeción mencionada sea reconsiderada.

- *"La reivindicación 1 no es concisa porque el término: "opcionalmente" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente."*

De acuerdo con lo anterior, me permito llamar la atención sobre las modificaciones al capítulo reivindicatorio, en donde se han eliminado el término "opcionalmente" o se ha modificado por "*sin sustituir o sustituido con*".

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito solicitar respetuosamente al examinador que de por superada esta objeción.

- "*La reivindicación 2 no es clara porque establece que Z2, Z3 y Z4 pueden ser independientemente CRZ, en donde dicho RZ puede ser CH2(cicloalcoxi C3-C6), CH2(tiocicloalquilo C4-C6), heterociclilo C4-6 o heteroarilo C5-6, de tal modo que puede haber hasta tres de estos sustituyentes en la fórmula I(a), sin embargo, en la reivindicación 1, de la cual es dependiente, se especifica que solo puede haber un sustituyente seleccionado de los grupos anteriormente mencionados. Lo mismo aplica para las reivindicaciones 3 y 4 donde R9 puede ser heterociclilo C4-6 o CH2(heterociclilo C4-C6)."*
- *"La reivindicación 2 no es clara toda vez que establece que Z2, Z3 y Z4 pueden ser NR8, no obstante, la fórmula I(a) divulga que Z2, Z3 y Z4 ya poseen tres enlaces cada uno formando el anillo que integran, de tal modo que no habría un cuarto enlace que contenga al radical R8."*
- "*La reivindicación 2 no es clara porque especifica que el radical X puede ser CH(CH3) o CH(OH), no obstante, estos grupos no se encuentran contenidos dentro de la definición de X en la reivindicación 1 de la cual es dependiente*."

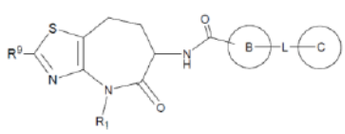
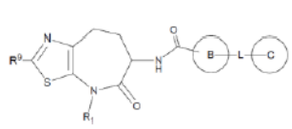
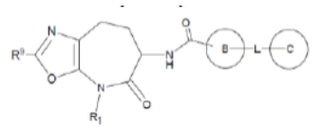
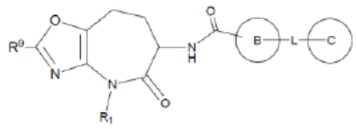
En este caso, me permito mencionar que la reivindicación 2 actualmente presentada se ha eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, las objeciones antes mencionadas han sido completamente superadas.

- "*Las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 12, 13 y 14 no son claras porque la definición de R1 no se encuentra descrita; por otro lado, la reivindicación 1 describe el radical R5j el cual no está contenido dentro del compuesto de fórmula I.*"

Con respecto a lo anterior, primero me permito destacar que entre las modificaciones a la reivindicación 1, se ha corregido dicho sustituyente R^{5j} para ser ahora R^1, tal como se enseña en la descripción. Por lo tanto, solicito amablemente a esa Oficina que se retire dicha objeción.

- "*La reivindicación 1 no es clara porque describe que cuando un átomo de nitrógeno en el anillo B esta sustituido, el sustituyente no es alcoxi C1-C**6**, haloalcoxi C1-C**6** o **tioalquilo C1-C6**, sin embargo, estos grupos no se encuentran contemplados como sustituyentes del anillo B.*"

Con respecto a lo anterior, me permito señalar que dentro de las limitaciones hechas a la reivindicación 1 se ha eliminado los grupos señalados por el examinador de la definición del anillo B. En consecuencia, solicito amablemente que la objeción a este respecto quede completamente superada.

- "*La reivindicación 3 no es clara porque enseña las fórmulas:*  ,  ,  *y*  *, y sin embargo, dichas fórmulas no se encuentran contenidas dentro de la fórmula I(a) de la reivindicación 2, de la cual es dependiente. Adicionalmente, el radical R9 establece que puede ser cicloalquilo C3-C6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, CH2-(cicloalquilo C3-C6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor), (alcoxi C1-C4)-alquilo C1-C2 y CH2-(heterociclilo C4-C6) los cuales no se encuentran contenidos dentro de la fórmula I(a) de la reivindicación 2, de la cual es dependiente. Finalmente, el radical R9 proviene de los radicales CRZ y NR8 de la reivindicación 2, pero en ellos NR8 no puede ser (alcoxi C1-C4)-alquilo C1-C4 o heterociclilo C4-C6. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.*"

Con respecto a dicha objeción, me permito señalar que la reivindicación 2 actualmente presentada ha sido eliminada, de tal forma que la reivindicación 3 actualmente presentada (nueva reivindicación 2) ahora es dependiente de la nueva reivindicación 1. Adicionalmente, se han eliminado las fórmulas mencionadas por el examinador en su objeción.

En este sentido, amablemente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

- "*La reivindicación 4 no es clara porque específica que R9 puede ser cicloalquilo C3-C6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, CH2-(cicloalquilo C3-C4 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor) y CH2-(heterociclilo C4-C6) los cuales no se encuentran contenidos dentro de la fórmula I(a) de la reivindicación 2, de la cual es dependiente*."

En relación con esta objeción, me permito aclarar que la reivindicación 4 actualmente presentada (nueva reivindicación 3) ha sido modificada para estar de acuerdo con la nueva reivindicación 1. De tal forma, que la objeción a este respecto ha quedado completamente superada.

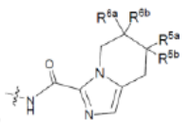
- *"Las reivindicaciones 6, 9, 10, 11 y 15 a 17 no son claras pues la expresión "cualquiera de las reivindicaciones" puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención."*

A este respecto, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio previamente mencionadas, en donde se ha modificado el preámbulo de dichas reivindicaciones para eliminar el termino objetado y especificar las reivindicaciones de las cuales dependen. Teniendo en cuenta las modificaciones mencionadas, amablemente solicito a esta Oficina que se retire dicha objeción.

- *"La reivindicación 6 no es clara porque específica que R6a y R6b pueden ser mono- o di-fluorofenilo los cuales no se encuentran contenidos dentro de la fórmula I de la reivindicación 1 de la cual es dependiente."*

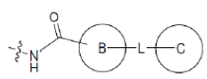
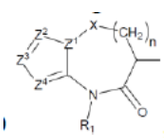
- *"La reivindicación 6 no es clara porque especifica que R5a y R6b junto con el carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 4 miembros o un cicloalquilo de 4 miembros, este último repite lo anteriormente mencionado. Lo mismo es válido para los radicales R6a y R6b. Se sugiere hacer la aclaración necesaria."*

En este sentido, me permito mencionar que la reivindicación 6 actualmente presentada ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. En consecuencia, respetuosamente solicito que la objeción mencionada sea retirada.

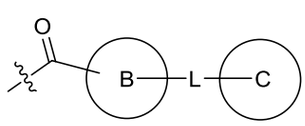
- *"La reivindicación 7 no es clara porque el grupo*  *se encuentra repetido."*

De acuerdo con lo anterior, me permito llamar la atención sobre las modificaciones al capítulo reivindicatorio, en donde se han eliminado el grupo repetido de la nueva reivindicación 5 (reivindicación 7 actualmente presentada).

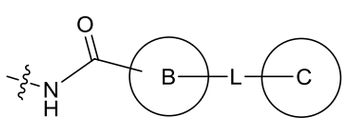
Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito solicitar respetuosamente al examinador que de por superada esta objeción.

- "*Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras porque describen al grupo*  *, sin embargo, son dependientes de las reivindicaciones 2 a 4 las cuales se refieren al grupo*  *, se sugiere hacer la aclaración necesaria."*

En este caso, me permito mencionar que las reivindicaciones objetadas son completamente claras porque al grupo que se refieren no es el señalado por el examinador. Así las cosas, me permito aclarar que las partes de las fórmulas reclamadas son:

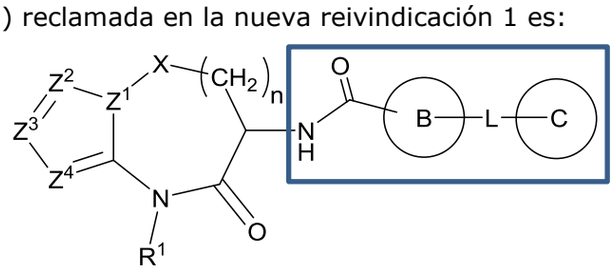


Nueva reivindicación 8
(Reivindicación 10 actual)



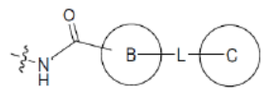
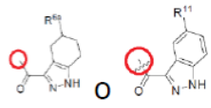
Nuevas reivindicaciones 5 y 9
(Reivindicaciones 7 y 11 actuales)

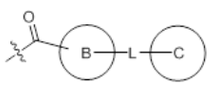
Y la formula (Ia) reclamada en la nueva reivindicación 1 es:



En este sentido, por favor note las partes de la fórmula reclamadas corresponde a la parte de la estructura Markush enmarcada en un cuadro azul. Es importante aclarar que en la nueva reivindicación 8 dicha parte no incluye el nitrógeno ahí presente, pero igualmente se refieren a la misma porción de la estructura.

Por lo tanto, es plenamente claro para la persona normalmente versada en la materia a que parte de la estructura Markush se refieren dichas reivindicaciones. Así las cosas, solicito respetuosamente se dé por superada esta objeción.

- "*La reivindicación 10 no es clara porque la selección del grupo*  *, se refiere a grupos que carecen de la porción -NH- como por ejemplo*  *; se sugiere hacer la corrección necesaria.*"

Con respecto a lo anterior, me permito indicar que la nueva reivindicación 8 (reivindicación actualmente presentada) ahora reclama la porción de la estructura  , para esta en concordancia con los grupos allí reclamados. Por lo tanto, solicito amablemente a esa Oficina que se retire dicha objeción.

- "*Las reivindicaciones 12 a 14 no son claras porque especifican que R6b puede ser mono- o di-fluorofenilo, los cuales no se encuentran contenidos dentro de la fórmula I de la reivindicación 1, de la cual es dependiente.*"

Frente a esta objeción, me remito de nuevo a las modificaciones en la nueva reivindicación 1, en donde se ha indicado más precisamente los grupos del sustituyente R^{6b}, de tal forma, que es más claro que dichos grupos mono- o di-fluorofenilo si se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 1.

Por lo tanto, respetuosamente solicito que se reconsidere la objeción a este respecto.

- "*La reivindicación 16 no está sustentada porque se refiere al radical R2g, sin embargo, este no se encuentra descrito en las reivindicaciones 12 a 14 ni contenido dentro de la fórmula I de la reivindicación 1, de la cual es dependiente*."

- "*La reivindicación 20 se refiere únicamente a un valor de Ki en el ensayo de inhibición de RIP1, el cual es un resultado a alcanzar y no define al producto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto*."

En relación con lo anterior, me permito aclarar que las reivindicaciones 16 y 20 actualmente presentadas han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Así las cosas, amablemente solicito que se retire la objeción a este respecto.

- "*La reivindicación 19 se define en función de las tablas 1 a 5 de la descripción, lo cual no es permitido, se sugiere hacer la corrección necesaria*."

A este respecto, me permito mencionar que la nueva reivindicación 16 (reivindicación 19 actualmente presentada) no presenta la referencias a las tablas de la descripción, si no que está definida por los compuestos específicos que se encuentran en dichas tablas. En consecuencia, la objeción ha quedado completamente superada.

- "*La reivindicación 21 no es clara porque la expresión "vehículo terapéuticamente inerte" no define apropiadamente el alcance de la reivindicación, se sugiere reemplazarlo por "vehículo farmacéuticamente aceptable"."*

En este punto, me permito señalar que, siguiendo la sugerencia del examinador, se ha modificado la nueva reivindicación 17 (reivindicación 21 actualmente presentada) para leerse como "vehículo farmacéuticamente aceptable". De acuerdo con lo anterior, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea dada por superada.

En vista de dichas modificaciones, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar el objeto de la presente solicitud, dado que define la invención a través de sus características técnicas esenciales. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NOVEDAD.**

A este respecto, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 2, 11, 17, 18 y 21 actualmente presentadas carecería de novedad con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO02/20530 (D1)**, **US2004/0002495 (D2)** y **WO2014/125444 (D3)**.

Con respecto a lo anterior, el Señor Examinador establece que las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 han sido divulgadas previamente por los documentos D1, D2 y D3.

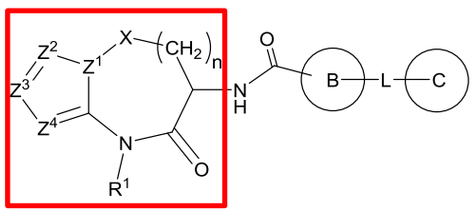
Inicialmente, me permito enfatizar que se ha restringido el alcance de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, de tal forma que ahora se reclama la siguiente fórmula I y se ha limitado los grupos para sustituyente de dicha fórmula.

Seguido de lo anterior, me permito citar la Guía de Examen de Solicitud de Patente y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de industria y Comercio, la cual, en la

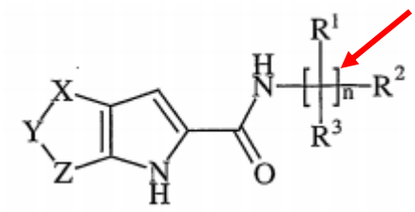
sección de la evaluación de la Novedad, específicamente en el numeral 2.12.3.1. menciona que:

> "*El examinador deberá tener en cuenta que una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica y que está incluido dentro de tal expresión general*."

A la luz de lo anterior, me permito indicar que el documento D1 presenta una fórmula de partida totalmente diferente a la reclamada en la presente solicitud, así las cosas, por ejemplo, el ciclo central de la presente solicitud (cuadrado rojo) no se encuentra presente en los compuestos de documento D1, esto se debe a que no es posible un ciclo en dicha posición, ya que se encuentra un carbono cuaternario (flecha roja), el cual esta sustituido por R^1, R^2 y R^3, los cuales pueden estar sustituidos con ciclos, pero es claro que entre ellos no forma un ciclo como en el de la presente solicitud.

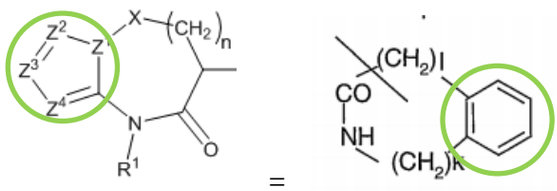


Fórmula (Ia) de la presente solicitud



Fórmula I del documento D1

Asimismo, me permito explicar la aproximación del examinador usando los compuestos de D1 en donde señala que la siguiente ciclo-amida es equivalente a la parte señalada en cuadro rojo de los compuestos de la presente solicitud.



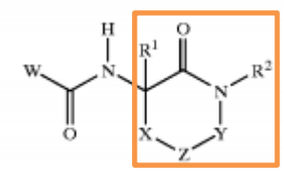
Presente solicitud = Documento D1

Lo anterior es importante, primero, porque, así como se explicó anteriormente, dicha ciclo-amida se encuentra primero unida a un carbono cuaternario (flecha roja), y no directamente al nitrógeno como en la presente solicitud. Si no que, además, en la presente solicitud no es posible tener un fenilo (circulo verde) al lado de la ciclo-amida como D1, ya que de acuerdo con las limitaciones hechas a la reivindicación 1 ese ciclo siempre es de 5 miembros (circulo verde), tal como se muestra también en los compuestos específicos de la nueva reivindicación 16.

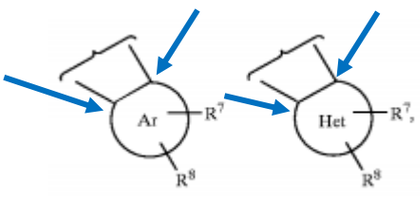
En consecuencia, el documento D1 de ninguna manera desvirtúa la novedad de los compuestos reclamados en la presente solicitud.

Ahora bien, con respecto al documento D2 es claro que dicho documento presenta una alta variedad de compuestos de los cuales no es derivable la presente invención, ya que tal como se menciono anteriormente lo general del estado e la técnica no anula la novedad de lo específico de la presente invención.

Adicionalmente, me permito mencionar que el examinador asegura que el sustituyente X de los compuestos de D1 es comparable con el anillo A de la presente solicitud, pero esto no puede ser determinar ya que las enseñanzas del documento D1 no son claras al respecto. Esto se debe a que, si bien es cierto que Z es definido como arilo o heteroarilo sustituido con R^7 y R^8, también es cierto que no se define si ese arilo o heterociclo esta directamente formado con el ciclo principal de tipo amida, o si esta enlazado por un enlace sencillo, y si este estuviera enlazado directamente con el anillo tipo amida (cuadro naranja) no especifica si se forma dicho anillo entre Z y Y o entre Z y X (Flechas azules).



Formula I de D2



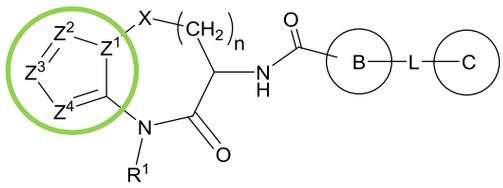
Sustituyente Z de D1

Ahora, si nos remitimos a los ejemplos del documento D2 ninguno de ellos presente un anillo de 5 miembros con dos nitrógenos como en el anillo A, tal como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio, dicho documento solo presenta anillos de 6 miembros en dicha posición., esto claro también al revisar la tabla comparativa de concepto técnico del examinador. Asimismo, dicho documento no menciona ningún sustituyente para el segundo anillo en el grupo W, que equivaldría al anillo B de la presente solicitud, el cual si presenta sustitución.

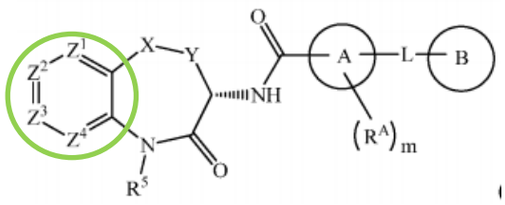
Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, es claro que el documento divulga una generalidad enorme de compuestos que de ninguna manera desvirtúan la novedad de la pequeña lista de compuestos reclamados en la reivindicación 1, además que las enseñanzas de dicho documento presentan diferencias con respecto a las de la presente solicitud.

Finalmente, los compuestos descritos en el documento D3 presenta una diferencia importante con respecto a los compuestos de la presente solicitud, ya que los compuestos reivindicados presentan en el anillo A (circulo verde) un heterociclo de 5

miembros con dos nitrógenos, por el contrario, los compuestos de D3 presentan en dicha posición (circulo verde) un anillo de 6 miembros que no incluye nitrógenos en el anillo.



Compuestos de la presente solicitud



Compuesto del documento D3

Adicionalmente, me permito indicar que el documento D3 no menciona que el sustituyente L este ausente y que en ese caso los anillos A y B pueden estar condensado, como si puede suceder en la presente invención.

Frente a lo anterior, es claro que la presente invención presenta importantes diferencias con el documento D3 y por lo tanto este no anula la novedad de la invención bajo estudio.

Por todo lo anterior, se demuestra que los documentos D1, D2 y D3 no proporciona compuestos de fórmula Ia como se reivindica en el nuevo capítulo reivindicatorio y, por lo tanto, D1, D2 y D3 no describen todas y cada una de las características técnicas esenciales de las nuevas reivindicaciones.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar lactamas bicíclicas como inhibidores de la cinasa RIP1, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que lactamas bicíclicas como inhibidores de la cinasa RIP1, que corresponden al objeto de la solicitud en estudio, son novedosas y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citado, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:

- Las **páginas 1 a 1332** que corresponden a la descripción modificada tal como se discutió en el presente memorial; y

- Las **páginas 1333 a 1433** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **21 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, informamos que el pago por concepto de la modificación voluntaria a la descripción se efectúa a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215