INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA 1 QUE INTERACTÚA CON EL RECEPTOR

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad según 35 U.S.C. 119(e) de las solicitudes provisionales U. S. 62/292.202 presentada el 5 de febrero de 2016, 62/341.019 presentada el 24 de mayo de 2016, 62/363.775 presentada el 18 de julio de 2016, 62/385.217 presentada el 8 de septiembre de 2016 y 62/417.219 presentada el 3 de noviembre de 2016. Todos los contenidos de estas solicitudes se incorporan por referencia en esta solicitud.

CAMPO

La presente divulgación se refiere en términos generales a inhibidores de quinasa, métodos terapéuticos de uso, y producción de los mismos.

ANTECEDENTES

Si bien la inflamación puede ser un mecanismo protector en respuesta a los estímulos dañinos tales como una invasión de agentes patógenos y de daños en los tejidos, la inflamación crónica es un importante factor subyacente en muchas enfermedades humanas tales como neurodegeneración, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunes inflamatorias, y cáncer. De manera similar, la activación de las trayectorias de la muerte celular, tales como la necrosis y la apoptosis que son útiles por el hecho de eliminar las células infectadas o dañadas, es también un importante mecanismo subyacente para enfermedades humanas, que incluyen las enfermedades neurodegenerativos agudas y crónicas.

La proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor es un regulador clave de la inflamación, apoptosis y necroptosis. La proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor tiene un rol importante en la modulación de las respuestas inflamatorias mediadas por el reforzador de cadena capa–liviana de factor nuclear de células B (NF–κB) activadas. Las investigaciones más recientes han demostrado que esta actividad de quinasa controla la necroptosis, una forma de muerte celular necrótica, que tradicionalmente se consideraba como pasiva y no regulada, y se caracteriza por presentar una morfología única. Además, la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor forma parte de un complejo proapoptótico que indica esta actividad en la regulación de la apoptosis.

La proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor está sujeta a mecanismos reguladores complejos e intrincados, que incluyen la ubiquitilación, desubiquitilación y fosforilación. Estos acontecimientos reguladores determinan conjuntamente si una célula sobrevivirá y activará una respuesta inflamatoria o morirá debido a la apoptosis o a la necroptosis. La desregulación de la señalización de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor puede conducir a una excesiva información o a la muerte de las células, e inversamente, la investigación ha demostrado que la inhibición de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor puede ser una terapia efectiva para enfermedades en las que interviene la información o la muerte de las células.

DESCRIPCIÓN

En la presente se proveen compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína quinasa 1 que actúa con el receptor. La divulgación también provee composiciones, inclusive composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos, y métodos para utilizar (o para administrar) y preparar los compuestos. La divulgación provee además compuestos o composiciones de ellos destinados a ser utilizados en un método para tratar una enfermedad, trastorno, o condición que es mediada por la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor. Además, la divulgación provee la utilización de los compuestos o de las composiciones de ellos en la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que es mediada por o mediada, por lo menos en parte, por la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor.

En determinadas formas de realización, se provee un compuesto de la fórmula I. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto de la fórmula IIc. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto de la fórmula IIe. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto de la fórmula IIf. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto de la fórmula V. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto de la fórmula Va. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto de la fórmula VI. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto como en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, del compuesto. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto como en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, del compuesto. En determinadas formas de realización, se provee

un compuesto como en la Tabla 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, del compuesto. En determinadas formas de realización, se provee un compuesto como en la Tabla 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, del compuesto.

En la presente se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto, lo que incluye aquellos de acuerdo con cualquier fórmula descrita en la presente, y un excipiente.

En la presente se proveen compuestos y composiciones para ser utilizados en medicina. En determinadas formas de realización, los compuestos y composiciones están destinados a ser utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor.

En la presente se provee un método para tratar una enfermedad o trastorno mediados por proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o de una composición farmacéutica divulgada en la presente, a un sujeto que lo necesite.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o trastorno es la enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, soriasis, desprendimiento de la retina, retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, SoJIA, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, esclerodermia sistémico, síndrome antifosfolípido, vasculitis, osteoartritis, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria, nefritis, enfermedad celiaca, ITP autoinmune, rechazo de transplantes, lesión por reperfusión isquémica de órganos sólidos, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémico, infarto de miocardio, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades alérgicas, asma, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behçet, síndrome de fiebre asociado con la enzima convertidora de interleuquina–1, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome periódico asociado con el receptor del factor de la necrosis tumoral, o peridontitis. En determinadas formas de realización, la enfermedad o trastorno es trauma, isquemia, ataque cerebrovascular,

infarto cardíaco, infección, enfermedad de almacenamiento lisosomal, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Niemann–Pick, sepsis, Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad ALS/de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington, demencia asociada con VIH, enfermedad degenerativa de la retina, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, soriasis, artritis psoriática o enfermedad de los intestinos inflamatorios. En determinadas formas de realización, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, ALS, ataxia de Friedrich, enfermedad de Huntington, enfermedad del cuerpo de Lewy, enfermedad de Parkinson, o atrofia muscular espinal. En determinadas formas de realización, la enfermedad o trastorno consiste en lesión cerebral, lesión de la médula espinal, demencia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, ALS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de poliglutamina (polyQ), accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral, o trastorno priónico.

1. Definiciones

La siguiente descripción establece formas de realización de ejemplo de la presente tecnología. Se ha de reconocer, sin embargo, que esta descripción no se pretende como una limitación al alcance de la presente revelación, pero, en vez de ello, se proporciona como una descripción de las formas de realización de ejemplo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras, frases y símbolos pretender tener en general los significados establecidos más abajo, excepto en la medida en la que el contexto en que se usan indique otra cosa.

Un guion (“–”) que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, –C(O)NH_2 se une a través del átomo de carbono. Un guion en el frente o al final de un grupo químico es una materia de conveniencia; los grupos químicos se pueden representar con o sin uno o varios guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica directionalidad o estereoquímica ni se implica por el orden en el que se escribe o nombra un grupo químico.

El prefijo “$C_{u–v}$” indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo $C_{1–6}$” indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) formas de realización que se refiere a ese valor o parámetro *per se*. En determinadas formas de realización, el término “aproximadamente” incluye la cantidad indicada ± 10%. En determinadas formas de realización, el término “aproximadamente” incluye la cantidad indicada ± 5%. En determinadas formas de realización, el término “aproximadamente” incluye la cantidad indicada ± 1%. Además, el término “aproximadamente X” incluye la descripción de “X”. Además, las formas singulares “un” y “el” incluyen las referencias plurales, a menos que el contexto dictamine claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de estos compuestos y la referencia a “el ensayo” incluye la referencia a uno o varios ensayos y sus equivalentes conocidos por los expertos en el arte.

“Alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada no ramificada o ramificada. Como se usa en la presente, alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo $C_{1–20}$), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo $C_{1–8}$), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo $C_{1–6}$) o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo $C_{1–4}$). En determinadas formas de realización, alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo $C_{1–12}$). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n–butilo, sec–butilo, iso–butilo, ter–butilo, pentilo, 2–pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2–hexilo, 3–hexilo y 3–metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene una cantidad específica de carbonos se denomina por el nombre químico o se identifica por la fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tienen esa cantidad de carbonos pueden estar incluidos; así, por ejemplo, “butilo” incluye n–butilo (es decir, $–(CH_2)_3CH_3$), sec–butilo (es decir, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutilo (es decir, $–CH_2CH(CH_3)_2$) y ter–butilo (es decir, $–C(CH_3)_3$); y “propilo” incluye n–propilo (es decir, $–(CH_2)_2CH_3$) y isopropilo (es decir, $–CH(CH_3)_2$).

“Alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un enlace doble de carbono–carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo $C_{2–20}$), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo $C_{2–8}$), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo $C_{2–6}$) o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo $C_{2–}$

$_{4}$). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2–butadienilo y 1,3–butadienilo).

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un enlace triple de carbono–carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo $C_{2–20}$), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo $C_{2–8}$), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo $C_{2–6}$) o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo $C_{2–4}$). El término "alquinilo" también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

"Alcoxi" se refiere al grupo "alquil–O–". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n–propoxi, iso–propoxi, n–butoxi, ter–butoxi, sec–butoxi, n–pentoxi, n–hexoxi y 1,2–dimetilbutoxi.

"Alquiltio" se refiere al grupo "alquil–S–".

"Acilo" se refiere a un grupo –C(O)R, en donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclcohexilcarbonilo, ciclohexilmetil–carbonilo y benzoílo.

"Amido" se refiere tanto a un grupo "C–amido" que se refiere al grupo –$C(O)NR^yR^z$ como a un grupo "N–amido" que se refiere al grupo –$NR^yC(O)R^z$, en donde R^y y R^z se seleccionan, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Amino" se refiere al grupo –NR^yR^z en donde R^y y R^z se seleccionan, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Amidino" se refiere a –$C(NH)(NH_2)$. En determinadas formas de realización, "amidino" se refiere a –$C(NR)(NR_2)$, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo simple (por ejemplo, monocíclico) o anillos múltiples (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) incluyendo sistemas fusionados. Como se usa en la presente, arilo tiene 6 a 20 átomos del anillo carbono (es decir, arilo C_{6-20}), 6 a 12 átomos del anillo carbono (es decir, arilo C_{6-12}) o 6 a 10 átomos del anillo carbono (es decir, arilo C_{6-10}). En determinadas formas de realización, el arilo tiene 6 a 18 átomos del anillo carbono (es decir, arilo C_{6-18}). Los ejemplos de arilo grupos incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El arilo, sin embargo, no comprende o se solapa de cualquier modo con heteroarilo definido más abajo. Si uno o varios grupos arilo se fusionan con un heteroarilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo. Si uno o varios grupos arilo se fusionan con un heterociclilo, el sistema de anillos resultante es heterociclilo.

"Azido" se refiere a $–N_3$.

"Arilalquilo" o "aralquilo" se refiere al grupo "aril–alquil–".

"Carbamoílo" se refiere tanto a un grupo "O–carbamoílo" que se refiere al grupo $–O–C(O)NR^yR^z$ y un grupo "N–carbamoílo" que se refiere al grupo $–NR^yC(O)OR^z$, en donde R^y y R^z se seleccionan, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Carboxilo" se refiere a $–C(O)OH$.

"Carboxil éster" o "éster" se refieren tanto a $–OC(O)R$ como a $–C(O)OR$, en donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

"Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo –CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un anillo simple o múltiples anillos incluyendo sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un enlace doble). Como se usa en la presente, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos del anillo carbono (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), 3 a 12 átomos del anillo carbono (es decir, cicloalquilo C_{3-}

$_{12}$), 3 a 10 átomos del anillo carbono (es decir, cicloalquilo $C_{3–10}$), 3 a 8 átomos del anillo carbono (es decir, cicloalquilo $C_{3–8}$) o 3 a 6 átomos del anillo carbono (es decir, cicloalquilo $C_{3–6}$). En determinadas formas de realización, el cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos del anillo carbono (es decir, cicloalquilo $C_{3–15}$). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Además, el término cicloalquilo pretende comprender cualquier anillo no aromático que se puede fusionar con un anillo arilo, sin tener en cuenta la unión con el resto de la molécula.

En determinadas formas de realización, cicloalquilo también incluye "espirocicloalquilo" donde hay dos posiciones para la sustitución en el mismo átomo de carbono. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7–dimetil–biciclo[2,2,1]heptanilo, y similares.

"Guanidino" se refiere a $–NHC(NH)(NH_2)$. En determinadas formas de realización, "guanidino" se refiere a $–NRC(NR)(NR_2)$, en donde cada R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

"Cicloalquilalquilo" se refiere al grupo "cicloalquil–alquilo".

"Hidrazino" se refiere a $–NHNH_2$.

"Imino" se refiere a un grupo –C(NR)R, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

"Imido" se refiere a un grupo –C(O)NRC(O)R, en donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

"Halógeno" o "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se definió con anterioridad, en donde uno o varios átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno. Por ejemplo, donde un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede referir al uso de un prefijo correspondiente a la cantidad de restos de halógeno unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo ($–CHF_2$) y trifluorometilo ($–CF_3$). En determinadas formas de realización, los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, 1,2–difluoroetilo, 3–bromo–2–fluoropropilo, 1,2–dibromoetilo, y similares.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió con anterioridad, en donde uno o varios átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno.

"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió con anterioridad, en donde uno o varios átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxi.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o varios del átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno, de modo independiente, con el mismo o diferente grupo heteroatómico. El término "heteroalquilo" incluye cadena saturada no ramificada o ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 ó 3 átomos de carbono se pueden reemplazar, de modo independiente, con el mismo o diferente grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero sin limitación, –NR–, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, y similares, donde R es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen $–OCH_3$, $–CH_2OCH_3$, $–SCH_3$, $–CH_2SCH_3$, $–NRCH_3$ y $–CH_2NRCH_3$, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen $–CH_2OCH_3$, $–CH_2SCH_3$ y $–CH_2NRCH_3$, donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Como se usa en la presente, heteroalquilo incluye 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. En determinadas formas de

realización, el término “heteroalquilo” requiere que el punto de unión con el resto de la molécula sea a través de un átomo de carbono.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que tiene un anillo simple, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o varios heteroátomos de anillos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente, heteroarilo incluye 1 a 20 átomos del anillo carbono (es decir, heteroarilo $C_{1–20}$), 3 a 12 átomos del anillo carbono (es decir, heteroarilo $C_{3–12}$) o 3 a 8 átomos del anillo carbono (es decir, heteroarilo $C_{3–8}$); y 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos de anillo, 1 a 2 heteroátomos de anillo o 1 heteroátomo de anillo seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas formas de realización, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos de 5–14 miembros. En determinadas formas de realización, heteroarilo incluye 1 a 13 átomos del anillo carbono (es decir, heteroarilo $C_{3–12}$). En determinadas formas de realización, heteroarilo incluye 1 a 6 heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. Los ejemplos de los anillos heteroarilo fusionados incluyen, pero sin limitación, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5–a]piridinilo e imidazo[1,5–a]piridinilo, donde el heteroarilo se puede unir a través del anillo del sistema fusionado. En determinadas formas de realización, los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4–benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2–a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2–oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1–oxidopiridinilo, 1–oxidopirimidinilo, 1–oxidopirazinilo, 1–oxidopiridazinilo, 1–fenil–1H–pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). Cualquier anillo aromático, que tiene un anillo simple o múltiple fusionado, que contiene al menos un heteroátomo, se considera un heteroarilo sin tener en cuenta la unión con el resto de la molécula (es

decir, a través de cualquiera de los anillos fusionados). Heteroarilo no comprende o se superpone con arilo como se definió con anterioridad.

"Heteroarilalquilo" se refiere al grupo "heteroaril–alquilo".

"Heterociclilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o varios heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" incluye grupos heterocicloalquenilo (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un enlace doble), grupos heterociclilo en puente, grupos heterociclilo fusionados y grupos heterociclilo espiro. Un heterociclilo puede ser un anillo simple o múltiples anillos en donde los múltiples anillos pueden ser fusionados, en puente o espiro. En determinadas formas de realización, el heterociclilo puede comprendeeruno o varios restos de oxo (C=O) o N–óxido (N–O–). Cuando anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, sin tener en cuenta la unión (es decir, se puede unir a través de un átomo de carbono o un heteroátomo). Además, el término heterociclilo pretende comprender cualquier anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo cuyo anillo se puede fusionar con un anillo arilo o heteroarilo, sin tener en cuenta la unión con el resto de la molécula. Como se usa en la presente, el heterociclilo tiene 2 a 20 átomos del anillo carbono (es decir, heterociclilo $C_{2–20}$), 2 a 12 átomos del anillo carbono (es decir, heterociclilo $C_{2–12}$), 2 a 10 átomos del anillo carbono (es decir, heterociclilo $C_{2–10}$), 2 a 8 átomos del anillo carbono (es decir, heterociclilo $C_{2–8}$), 3 a 12 átomos del anillo carbono (es decir, heterociclilo $C_{3–12}$), 3 a 8 átomos del anillo carbono (es decir, heterociclilo $C_{3–8}$) o 3 a 6 átomos del anillo carbono (es decir, heterociclilo $C_{3–6}$); que tiene 1 a 5 heteroátomos del anillo, 1 a 4 heteroátomos del anillo, 1 a 3 heteroátomos del anillo, 1 a 2 heteroátomos del anillo o 1 heteroátomo del anillo seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidinilo y morfolinilo. En determinadas formas de realización, los ejemplos de heterociclilo grupos incluyen dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2–oxopiperazinilo, 2–oxopiperidinilo, 2–oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4–piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1–oxo–tiomorfolinilo y 1,1–dioxo–tiomorfolinilo. Además como se usa en la presente, el término "espiro–heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos en

donde un heterociclilo de 3 a 10 miembros tiene uno o varios anillos adicionales, en donde uno o varios anillos adicionales es un cicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, donde un átomo simple del uno o varios anillos adicionales también es un átomo del heterociclilo de 3 a 10 miembros. Los ejemplos de los anillos espiro–heterociclilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como 2–oxa–7–azaespiro[3,5]nonanilo, 2–oxa–6–azaespiro[3,4]octanilo y 6–oxa–1–azaespiro[3,3]heptanilo. Los ejemplos de los anillos heterociclilo fusionados incluyen, pero sin limitación, 1,2,3,4–tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7–tetrahidrotieno[2,3–c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo, donde el heterociclilo puede ser unido a través de un anillo del sistema fusionado.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo –OH.

"Oxo" se refiere al grupo (=O) u (O).

"Nitro" se refiere al grupo $–NO_2$.

"Heterociclilalquilo" se refiere al grupo "heterociclil–alquil–".

"Oxima" se refiere al grupo –CR(=NOH), en donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

"Sulfonilo" se refiere al grupo $–S(O)_2R$, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Los ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluensulfonilo.

"Sulfinilo" se refiere al grupo –S(O)R, donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos de sulfinilo son metilsulfinilo, etilsulfinilo, fenilsulfinilo y toluensulfinilo.

"Sulfonamido" se refiere a los grupos $–SO_2NRR$ y $–NRSO_2R$, donde cada R es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

"Alquilsulfonilo" se refiere al grupo $–S(O)_2R$, donde R es alquilo.

"Alquilsulfinilo" se refiere al grupo –S(O)R, donde R es alquilo.

"Tiocianato" se refiere al grupo –SCN.

"Tiol" se refiere al grupo –SH.

"Tioxo" o "tiona" se refieren al grupo (=S) o (S).

En determinadas formas de realización de cualquiera de los términos definidos con anterioridad, R^y y R^z son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

En determinadas formas de realización de cualquiera de los términos definidos con anterioridad, R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Se pueden emplear ciertos nombres químicos alternativos usados comúnmente. Por ejemplo, un grupo divalente tales como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también se pueden mencionar como un grupo "alquileno" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente otra cosa, donde las combinaciones de los grupos se mencionan en la presente como un resto, *por ejemplo,* arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto se une con el resto de la molécula.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito eventualmente puede ocurrir o no y que la descripción incluye instancias en las que dicho evento o circunstancia se produce e instancias en las que no. Además, la expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que uno o varios átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado pueden estar reemplazados o no por un resto distinto de hidrógeno.

El término “sustituido” significa que uno o varios átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con uno o varios sustituyentes distinto de hidrógeno, siempre que la valencia normal del átomo designado no se exceda. Los uno o varios sustituyentes incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoílo, carboxilo, carboxil éster, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfinilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de ellos.

En determinadas formas de realización, el término “sustituido” usado en la presente significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, y/o heteroalquilo), en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace con un átomo no hidrógeno tales como, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, acilo, amido, amino, amidino, arilo, aralquilo, azido, carbamoílo, carboxilo, carboxil éster, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, guanidino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidrazina, hidrazona, imino, imido, hidroxi, oxo, oxima, nitro, sulfonilo, sulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tiocianato, ácido sulfínico, ácido sulfónico, sulfonamido, tiol, tioxo, N–óxido o $–Si(R^{100})_3$ en donde cada R^{100} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

En determinadas formas de realización, el término “sustituido” usado en la presente significa cualquiera de los grupos anteriores (*es decir,* alquilo, alquileno, alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, hidroxialquilo y/o alcoxialquilo), en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace con un átomo no hidrógeno tales como, pero sin limitación: un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno tales como F, Cl, Br y I; un grupo alquenilo, un grupo haloalquenilo, un grupo alquinilo, un grupo haloalquinilo, un grupo cíclico tales como un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxi, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos tiohaloalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N–oxides, imides y

enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. “Sustituido” también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o varios átomos de hidrógeno se reemplazan por un enlace de orden superior (por ejemplo, un enlace doble o triple) con un heteroátomo tales como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, formilo, carboxilo, carbonato y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos.

En determinadas formas de realización, “sustituido” incluye cualquiera de los grupos anteriores alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo en donde uno o varios átomos de hidrógeno son reemplazados, de modo independiente, con deuterio, halo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $–NR^gR^h$, $–NR^gC(=O)R^h$, $–NR^gC(=O)NR^gR^h$, $–NR^gC(=O)OR^h$, $–NR^gS(=O)_{1–2}R^h$, $–C(=O)R^g$, $–C(=O)OR^g$, $–OC(=O)OR^g$, $–OC(=O)R^g$, $–C(=O)NR^gR^h$, $–OC(=O)NR^gR^h$, $–OR^g$, $–SR^g$, $–S(=O)R^g$, $–S(=O)_2R^g$, $–OS(=O)_{1–2}R^g$, $–S(=O)_{1–2}OR^g$, $–NR^gS(=O)_{1–2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $–S(=O)_{1–2}NR^gR^h$, $–SF_5$, $–SCF_3$ u $–OCF_3$. En determinadas formas de realización, “sustituido” también significa cualquiera de los grupos anteriores en donde uno o varios átomos de hidrógeno están reemplazados con $–C(=O)R^g$, $–C(=O)OR^g$, $–C(=O)NR^gR^h$, $–CH_2SO_2R^g$, $–CH_2SO_2NR^gR^h$. En determinadas formas de realización, “sustituido” también significa cualquiera de los grupos anteriores en donde uno o varios átomos de hidrógeno se reemplazan por $–NR^gS(O)_{1–2}NR^gR^h$, $–CH_2S(O)R^g$, $–CH_2S(O)NR^gR^h$, $–OC(=O)OR^g$, $–SF_5$, $–SCF_3$ u $–OCF_3$. En determinadas formas de realización, “sustituido” también significa cualquiera de los grupos anteriores en donde uno o varios átomos de hidrógeno se reemplazan por un enlace con un grupo amino, ciano, hidroxi, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N–heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y/o heteroarilalquilo. En lo anterior, R^g y R^h y R^y son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y/o heteroarilalquilo o dos de R^g y R^h y R^y se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, halo o alquilo opcionalmente sustituido con oxo, halo, amino, hidroxi o alcoxi. En una forma de realización, cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y/o heteroarilalquilo están opcionalmente

sustituidos, de modo independiente, con uno o varios oxo, alquilo, halo, amino, hidroxi o alcoxi. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios de los sustituyentes anteriores.

Los polímeros o estructuras indefinidas similares obtenidas definiendo sustituyentes por otros sustituyentes añadidos ad infinitum (por ejemplo, un arilo sustituido que tienen un alquilo sustituido que a su vez está sustituido por un grupo arilo sustituido, que además está sustituido por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados a ser incluidos en la presente. A menos que específicamente se indique otra cosa, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente es de tres. Por ejemplo, las sustituciones seriadas de grupos arilo sustituidos seriamente por los otros grupos arilo sustituidos están limitadas a arilo sustituido ((a arilo sustituido) arilo sustituido). De manera similar, las definiciones precedentes no tienen por objeto incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido por 5 fluoros o grupos heteroarilo provistos de dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos de la persona experta. Cuando se lo utilice para modificar un grupo químico, el término “sustituido” puede describir otros grupos químicos definidos en la presente. A menos que se especifique otra cosa, cuando se describa un grupo como opcionalmente sustituido, cualesquiera sustituyentes del grupo son de por sí mismos no sustituidos. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, la expresión “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxi, halo, alcoxi, acilo, oxo, amino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras formas de realización, los uno o más sustituyentes puede estar además sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras formas de realización, los sustituyentes pueden además estar sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está sin sustituir.

Cualquier compuesto o fórmula dados en la presente, están también destinados a representar formas no etiquetadas como también formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente etiquetadora tienen estructuras definidas mediante las fórmulas dadas en la presente con la salvedad que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo provisto de una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de

isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluor y cloro tales como, sin limitación ^{2}H (deuterio, D), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl y ^{125}I. Diversos compuestos etiquetados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los cuales se han incorporado isótopos radioactivos tales como ^{3}H, ^{13}C y ^{14}C. Tales compuestos isotópicamente etiquetados pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de las características cinéticas de las reacciones, estudios de detección o de formación de imágenes, tales como PET ((Positron Emissión Tomography. Tomografía por Emisión de Positrones), o SPECT (single–photon emission computed tomography, tomografía computada por emisión de fotones individuales) que incluyen ensayos de distribución de fármacos en los sustratos o tejidos o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

La divulgación también incluye “análogos deuterados” de compuestos de la fórmula I en los que de 1 a n hidrógenos fijados a un átomo de carbono ha(s) sido reemplazado(s) por deuterio, en donde n el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos presentan una resistencia incrementada al metabolismo por lo que son útiles para incrementar la semivida de cualquier compuesto de la fórmula I cuando se los administra a un mamífero, particularmente a un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524–527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante la utilización de materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos etiquetados o sustituidos con deuterio, de la divulgación puede tener propiedades de DMPK ((drug metabolism and pharmacokinetics, metabolismo y farmacocinética del fármaco) mejoradas, en cuanto a distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede otorgar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vitro* incrementada, menores requerimientos en cuanto a la dosificación, y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto etiquetado con ^{18}F, ^{3}H, ^{11}C puede ser útil para PET o SPECT o para otros estudios de formación de imágenes. En términos generales, los compuestos isotópicamente etiquetados de esta divulgación y sus profármacos pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo mediante la

sustitución de un reactivo isotópicamente etiquetado ya disponible. En este contexto, se da por entendido que se considera que el deuterio es un sustituyente en el compuesto de la fórmula I.

La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación cualquier átomo no específicamente designado como un isótopo en particular, tiene por objeto representar cualquier isótopo estable de dicho átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrogeno”, se da por entendido que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópicamente abundante en la naturaleza. Por lo tanto, en los compuestos de esta divulgación se da por entendido que cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) representa deuterio.

En muchos casos, los compuestos de esta divulgación tienen la capacidad de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o de grupos similares a ellos.

También se proveen sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, estereoisómeros y profármacos de los compuestos descritos en la presente. Las expresiones “farmacéuticamente aceptable o “fisiológicamente aceptable” se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para su utilización farmacéutica en animales o seres humanos.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto dado se refiere a sales que conservan las efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no sean indeseables desde el punto de vista biológico u otro. Las expresiones “sales farmacéuticamente aceptables” o “sales fisiológicamente aceptables” incluyen, por ejemplo, sales obtenidas por medio de ácidos inorgánicos y sales obtenidas con ácidos orgánicos. Además, si los compuestos descritos en la presente se obtienen en forma de una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse alcalinizando una solución de la sal de ácido. Inversamente, si el producto es una base libre, es posible producir una sala de adición, y particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partidos

compuestos base. Las personas con pericia en la técnica reconocerán que es posible utilizar diversas metodologías de síntesis para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivados de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, acido fosfóricos, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, acido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p–toluensulfónico, ácido salicílico, y similares. De manera similar, las sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a título de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas (es decir, NH_2(alquil)), dialquilaminas (es decir, HN(alquil)$_2$), trialquilaminas (es decir, N(alquilo)$_3$), alquilaminas sustituidas (es decir, NH_2(alquilo sustituido)), diaminas (alquilo sustituido) aminas (es decir, HN(alquilo sustituido)$_2$), aminas tri(alquiló trisustituido) (es decir, N(alquilo sustituido)$_3$), alquenilaminas (es decir, NH_2(alquenilo), dialquenilaminas (es decir, HN(alquenilo)$_2$), trialquenilaminas (es decir, N(alquenilo)$_3$), alquenilaminas sustituidas (es decir, NH_2(alquenilo sustituido)), aminas di(alquenilo sustituido) aminas (es decir, HN(alquenilo sustituido)$_2$), alquenilo trisustituido) (es decir, N(alquenilo sustituido)$_3$, aminas mono–, di– o tri– cicloalquilo (es decir, NH_2(cicloalquilo), HN(cicloalquilo)$_2$, N(cicloalquilo)$_3$), mono–, di– o tri–arilaminas (es decir, NH_2(arilo), HN(arilo)$_2$, N(arilo)$_3$), o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a título de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina dietilamina, tri(iso–propil) amina, tri(n–propil) amina, etanolamina, 2–dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N–etilpiperidina, y similares.

El término “hidrato” se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de la fórmula I y agua.

El término “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y de un compuesto de la invención. Los ejemplos de

solventes que forman solvatos incluyen, sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina.

Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros se encuentran en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden estar en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de cuál tautómero se muestra, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, se entiende que la persona con la pericia habitual en la técnica considerará que los compuestos que contienen amida comprenderán tautómeros de tanto amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se considerará que los compuestos que contienen amida incluirán sus tautómeros de ácido imídico. De manera similar, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros amida.

Los compuestos divulgados en la presente, o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen un centro asimétrico y por lo tanto dan origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)– o (*S*)– o como s (D)– o (L)– para aminoácidos. La divulgación tiene por objeto incluir la totalidad de tales isómeros posibles, como también sus formas racémicas ópticamente puras. Los isómeros (+) y (–), (*R*)– y (*S*)–, o (D)– y (L)– ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislación de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o mediante la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizándose por ejemplo, la HPLC (high performance liquid chromatography, cromatografía líquida de elevado rendimiento)) quiral. Si los compuestos descritos en la presente contienen enlaces olefínicos dobles u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se da por entendido que los compuestos incluyen isómeros geométricos tanto E como Z. De manera similar, la intención es que se incluya la totalidad de las formas tautoméricas.

El término “estereoisómeros” se refiere a isómeros que difieren solamente en la manera en que los átomos están dispuestos en el espacio e incluyen enantiómeros y diastereómeros. En determinadas formas de realización, el término “estereoisómero” se refiere a un compuesto consistente en los mismos átomos pero

provisto de diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente divulgación considera diversos estereoisómeros y sus mezclas e incluye los "enantiómeros," que son dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí.

El término "enantiómeros" se refiere a un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica".

Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

La estereoquímica absoluta se específica de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Si el compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral puede explicarse sea por R sea por S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta sea desconocida llevan la denominación (+) o (–) en función de la dirección (dextrógiro o levógiro) en que hacen rotar el plano de la luz polarizada en una longitud de onda de la línea D del sodio.

El término "profármacos" se refiere a cualquier compuesto que libere un fármaco genitor activo de acuerdo con la fórmula I o de acuerdo con cualquier otra fórmula descrita en la presente *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la fórmula I o de cualquier otra fórmula descrita en la presente se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la fórmula I o de cualquier otra fórmula descrita en la presente de una manera tal que es posible desdoblar o escindir modificaciones *in vivo* a efectos de liberar el compuesto genitor. Los profármacos pueden prepararse modificando el grupo funcional presente en los compuestos de una manera tal que las modificaciones se desdoblan, sea mediante manipulación rutinaria o *in vivo*, de manera de obtener los compuestos genitores. Los profármacos incluyen compuestos de la fórmula I o de cualquier otra fórmula descrita en la presente en los que un grupo hidroxi, amino, carboxilo o sulfhidrilo en un compuesto de la fórmula I o en cualquier otra fórmula descrita en la presente está ligado a cualquier grupo que pueda ser redoblado *in vivo* de manera de regenerar el grupo hidroxi, amino, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, sin limitación ésteres (*por ejemplo*, derivados de acetato, formato y benzoato), amidas,

guanidinas, carbamatos (*por ejemplo*, N,N–dimetilaminocarbonilo) de grupos hidroxi funcionales en compuestos de la fórmula I o en cualquier otra fórmula descrita en la presente y similares. La preparación, selección y utilización de profármacos se expone en: T. Higuchi and V. Stella, "Pro–drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cada uno de los cuales se incorpora en la presente en su totalidad como referencia.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones “vehículo farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” o “excipiente” incluyen cualquiera y la totalidad de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares. La utilización de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activos es bien conocida en la técnica. Salvo en la medida en que algún medio o agente convencionales sean incompatible con el ingrediente activo, se considera su utilización en las composiciones terapéuticas. En las composiciones es también posible incorporar ingredientes activos suplementarios.

2. Lista de abreviaturas y acrónimos

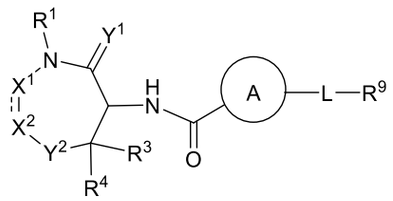
Abreviatura	Significado
ac.	Acuoso
BOC	ter–butiloxicarbonilo
br	Amplio
d	Doblete
DAD	Detector de disposición de diodos
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
dddd	doblete de doblete de doblete de dobletes
dt	Doblete de tripletes
DIPEA/DIEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee/e.e.	Exceso enantiomérico
ES	Electronebulización
ESI	Fuente iónica de electronebulización
Et	Etilo
EtOH	Etanol
EtOAC	Acetato de etilo
HATU	**1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–1,2,3–triazolo[4,5–b]piridinio 3–óxido hexafluorofosfato**
HBTU	**hexafluorofosfato de N,N,N',N'–Tetrametil–O–(1H–benzotriazol–1–il)uronio**
HOBt	**1–hidroxibenzotriazol**
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
hrs/h	Horas
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento (MHz)
LCMS/LC–MS	Cromatografía líquida–espectrometría de masa
M	Molar
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
m	Multiplete (cuando se usa con J)
m/z	Relación de masa a carga
$[M+H]^+$	Pico másico más hidrógeno
min	Minuto(s)
MS	Espectrometría de masa
N	Normal
NCS	*N*–Clorosuccinimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
o/n	Durante la noche
PDA	Detector de disposición de fotodiodos
quin	Quintuplete
ta	Temperatura ambiente
s	Singulete (cuando se usa con J)
s	Segundo(s)
sat.	Saturado
t	Triplete

Abreviatura	**Significado**
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TIC	Corriente iónica total
TLC	Cromatografía de capa fina
TMEDA	*N*,*N*,*N'*,*N'*,–Tetrametiletilendiamina
TMIS	Yodotrimetilsilano
v/v	Volumen/volumen
δ	Desplazamiento químico (ppm)

5

3. Compuestos

Se proporcionan en la presente compuestos que son de utilidad como inhibidores de la proteína quinasa que interactúa con el receptor 1. En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;
en donde

Y^1 es O o NR^2;

X^1 y X^2 son cada uno, de modo independiente, nitrógeno o carbono y ya sea X^1 y X^2 juntos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano o cuando Y^1 es NR^2, entonces R^2 y R^1 junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido o

X^1 y R^1 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido y X^2 es $–CH_2–$;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un

alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

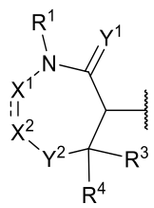
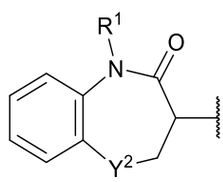
A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

siempre que cuando el resto  es  y el anillo aromático está opcionalmente sustituido, entonces se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o halo o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) Y^2 es $–C(R^6)_2–$ y al menos un R^6 es distinto de hidrógeno;

(3) Y^2 es –O– y A está sustituido con halo o ciano o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros;

(4) Y^2 es –S–, –S(O)– o $–S(O)_2–$; y A es distinto de isoxazol y fenilo o Y^2 es –S(O)(NH)–;

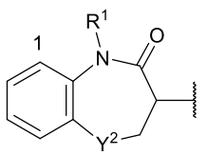
(5) Y^2 es $–NR^5–$ y A es distinto de isoxazol, pirazol y triazol;

(6) el resto de carbonilo y L están sustituidos distintos de 1,3– en el anillo A; o

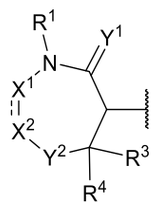
(7) R^9 es cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, en donde al menos un sustituyente es ciano;

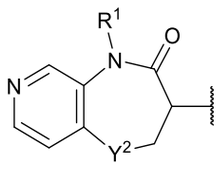
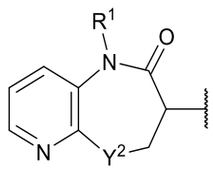
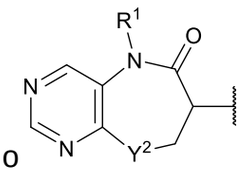
(8) R^1 es alquilo $C_2–C_6$ opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano; o

(9) cuando X^1 y X^2 forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido como en el



anillo , al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4; y también se proporciona el resto



no es  ,  , o  en donde el nitrógeno que contiene anillo aromático está opcionalmente sustituido;

y siempre que el compuesto no sea: 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 2–(4–bromobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 4–(1,4–dihidro–2–oxo–3(2H)–quinazolinil)–N–[2,3,4,5–tetrahidro–1–(1–metiletil)–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperidincarboxamida; 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida; o 4–(2–

aino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–1–metil–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida.

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables

en donde

Y^1 es O o NR^2;

X^1 y X^2 son cada uno, de modo independiente, nitrógeno o carbono y ya sea

X^1 y X^2 juntos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano o cuando Y^1 es NR^2, entonces R^2 y R^1 junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido o

X^1 y R^1 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido y X^2 es $–CH_2–$;
Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

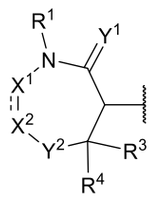
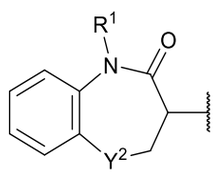
A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

siempre que cuando el resto  es  y el anillo aromático está opcionalmente sustituido, entonces se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 es alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o halo o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) Y^2 es $–C(R^6)_2–$ y al menos un R^6 es distinto de hidrógeno;

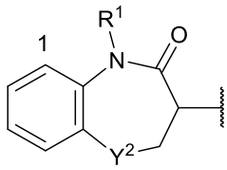
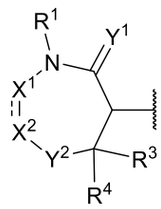
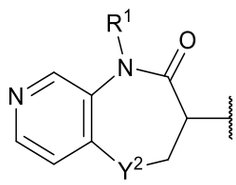
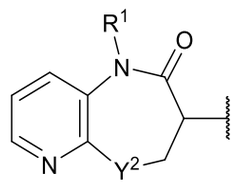
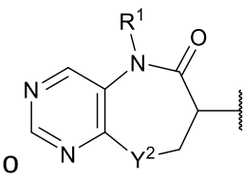
(3) Y^2 es –O– y A está sustituido con halo o ciano o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros;

(4) Y^2 es –S–, –S(O)– o $–S(O)_2–$; y A es distinto de isoxazol y fenilo o Y^2 es –S(O)(NH)–;

(5) Y^2 es $–NR^5–$ y A es distinto de isoxazol, pirazol y triazol; o

(6) el resto de carbonilo y L están sustituidos distintos de 1,3– en el anillo A;

(7) R^1 es alquilo $C_2–C_6$ opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano; o

(8) cuando X^1 y X^2 forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido como en el anillo  , al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4; y también se proporciona el resto  no es  ,  , o  en donde el nitrógeno que contiene anillo aromático está opcionalmente sustituido;

y siempre que el compuesto no sea: 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 2–(4–bromobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 4–(1,4–dihidro–2–oxo–3(2H)–quinazolinil)–N–[2,3,4,5–tetrahidro–1–(1–metiletil)–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperidincarboxamida; 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida; o 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–1–metil–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida.

En determinadas formas de realización, al menos uno de R^3 y R^4 es halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o halo o dos R^8 junto con el átomo de carbono a

los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, Y^1 es NR^2.

En determinadas formas de realización, X^1 y X^2 son cada uno, de modo independiente, nitrógeno o carbono y juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, X^1 y R^1 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; y X^2 es $–CH_2–$.

En determinadas formas de realización, Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y un R^6 es hidrógeno, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido y el otro R^6 es halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido; o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–$ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, Y^2 es –O– y A está sustituido con halo o ciano; o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros.

En determinadas formas de realización, Y^2 es –S–, $–S(O)–$ o $–S(O)_2–$; y A es distinto de isoxazol y fenilo o Y^2 es $–S(O)(NH)–$.

En determinadas formas de realización, Y^2 es $–NR^5–$; X^1 y X^2 juntos forman un fenilo opcionalmente sustituido y A es distinto de isoxazol, pirazol y triazol; X^1 y X^2 juntos forman un piridilo opcionalmente sustituido y A es distinto de triazol; o X^1 y X^2 son pirimidilo opcionalmente sustituido y A es distinto de pirazol y triazol.

En determinadas formas de realización, el resto de carbonilo y L están sustituidos distintos de 1,3– en el anillo A.

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde,

Y^1 es O o NR^2;

X^1 y X^2 son cada uno, de modo independiente, nitrógeno o carbono y ya sea X^1 y X^2 juntos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano o cuando Y^1 es NR^2, entonces R^2 y R^1 junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido o

X^1 y R^1 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido y X^2 es $–CH_2–$;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o halo o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(3) Y^1 es NR^2;

(4) X^1 y X^2 son cada uno, de modo independiente, nitrógeno o carbono y juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

(5) X^1 y R^1 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; y X^2 es $–CH_2–$;

(6) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y un R^6 es hidrógeno, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido y el otro R^6 es halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido; o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(7) Y^2 es –O–; y A está sustituido con halo o ciano; o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros;

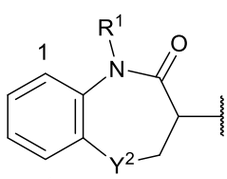
(8) Y^2 es –S–, –S(O)– o $–S(O)_2–$; y A es distinto de isoxazol y fenilo o Y^2 es –S(O)(NH)–;

(9) Y^2 es $–NR^5–$; X^1 y X^2 juntos forman un fenilo opcionalmente sustituido y A es distinto de isoxazol, pirazol y triazol; X^1 y X^2 juntos forman un piridilo opcionalmente sustituido y A es distinto de triazol; o X^1 y X^2 son pirimidilo opcionalmente sustituido y A es distinto de pirazol y triazol;

(10) el resto de carbonilo y L están sustituidos distintos de 1,3– en el anillo A;

(11) Y^2 es –O–; X^1 y X^2 juntos forman un piridilo opcionalmente sustituido y A es distinto de isoxazol;

(12) R^1 es alquilo $C_2–C_6$ opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano; o

(13) cuando X^1 y X^2 forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido como en el anillo 

, al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4;

y siempre que el compuesto no sea: 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 2–(4–bromobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 4–(1,4–dihidro–2–oxo–3(2H)–quinazolinil)–N–[2,3,4,5–tetrahidro–1–(1–metiletil)–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperidincarboxamida; 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida; o 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–1–metil–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida.

En determinadas formas de realización, el compuesto no es 5–(difluorofenilmetil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–5–metil–4–oxo–1,5–benzoxazepin–3–il]–3–isoxazolcarboxamida o 5–(difluorofenilmetil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–4–oxo–1,5–benzoxazepin–3–il]–3–isoxazolcarboxamida.

Además se proporcionan en la presente compuestos que son de utilidad como inhibidores de proteína quinasa que interactúa con el receptor 1. En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula I en donde

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

(a) X^1 y X^2 son cada uno, de modo independiente, nitrógeno o carbono y juntos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

(b) X^1 y R^1 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; y X^2 es –CH_2–;

Y^1 es O o NR^2, donde R^2 y R^1 junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –S(O)(NH)–, –NR^5– o –$C(R^6)_2$–;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o –$C(R^8)_2$– y cada R^8 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o halo siempre que el compuesto no sea 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida o no sea 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(3) Y^1 es NR^2;

(4) X^1 y X^2 son cada uno, de modo independiente, nitrógeno o carbono y juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

(5) X^1 y R^1 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; y X^2 es $–CH_2–$;

(6) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y un R^6 es hidrógeno, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido y el otro R^6 es halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido; o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–$1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(7) Y^2 es –O–; y A está sustituido con halo o ciano; o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros; siempre que el compuesto no sea 2–(4–bromobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida o 2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida;

(8) Y^2 es –S–, –S(O)– o $–S(O)_2–$; y A es distinto de 1,3–isoxazol o Y^2 es –S(O)N(H)–;

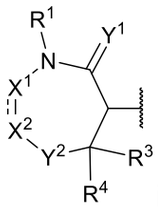
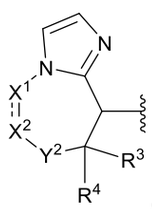
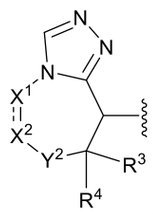
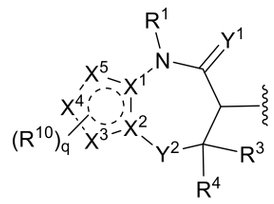
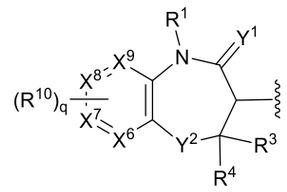
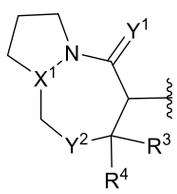
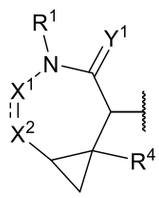
(9) Y^2 es $–NR^5–$; X^1 y X^2 juntos forman un fenilo opcionalmente sustituido y A es distinto de isoxazol, pirazol y triazol; X^1 y X^2 juntos forman un piridilo opcionalmente sustituido y A es distinto de triazol; o X^1 y X^2 son pirimidilo opcionalmente sustituido y A es distinto de pirazol y triazol; o

(10) el resto de carbonilo y L están sustituidos distintos de 1,3– en el anillo A;

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

En determinadas formas de realización, R^1 es alquilo $C_1–C_6$. En determinadas formas de realización, R^1 es metilo.

En determinadas formas de realización, el resto:

en donde

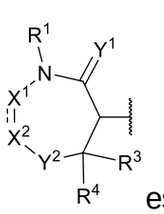
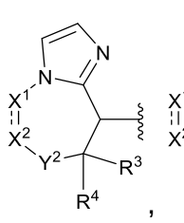
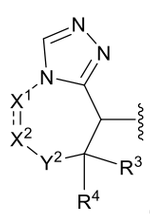
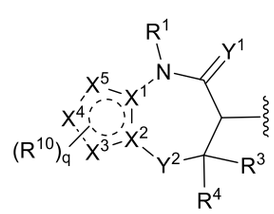
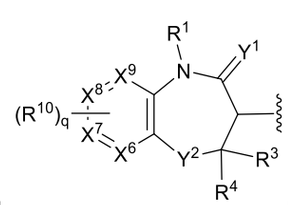
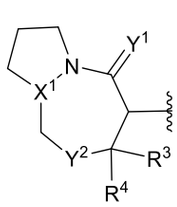
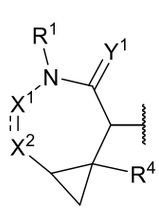
X^3, X^4 y X^5 son cada uno S, O, N, NH o CH;

X^6, X^7, X^8 y X^9 son cada uno N o CH;

q es 0, 1 ó 2;

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización, el resto:

en donde

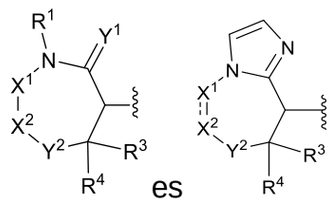
X^3, X^4 y X^5 son cada uno S, O, N, NH o CH;

X^6, X^7, X^8 y X^9 son cada uno N o CH;

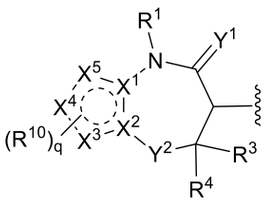
q es 0, 1 ó 2;

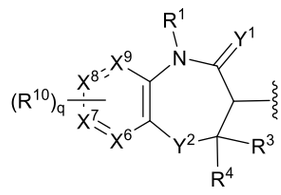
cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

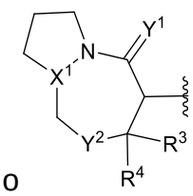
En determinadas formas de realización, el resto:


es

,


,


, o


,

en donde

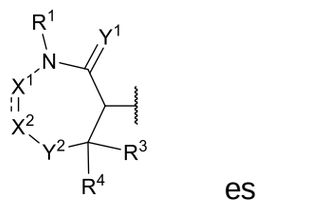
X^3, X^4 y X^5 son cada uno S, O, N, NH o CH;

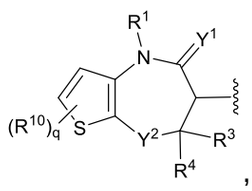
X^6, X^7, X^8 y X^9 son cada uno N o CH;

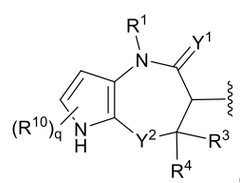
q es 0, 1 ó 2;

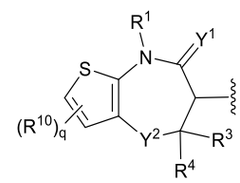
cada R^{10} es, de modo independiente, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

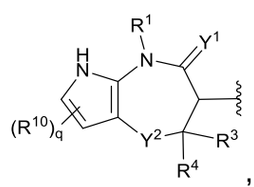
En determinadas formas de realización, el resto:

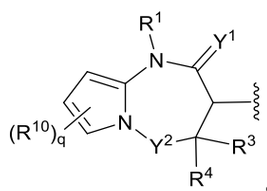

es

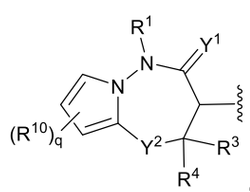

,

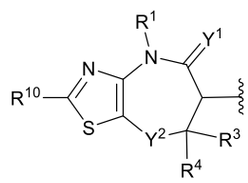

,

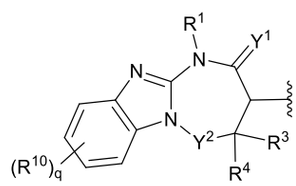

,

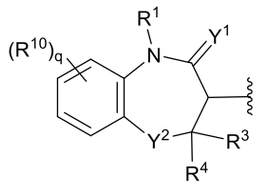

,

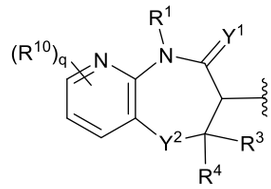

,

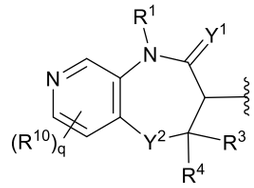

,

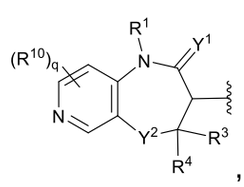

,

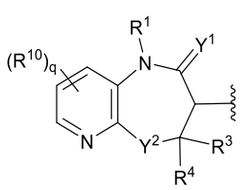

,

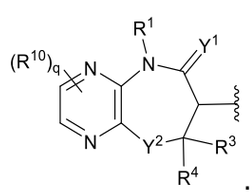

,

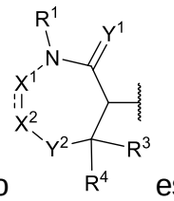
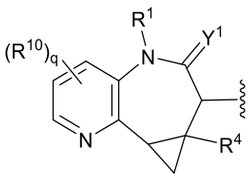
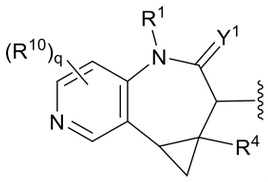
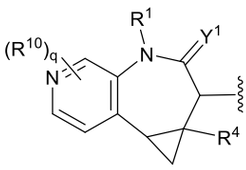
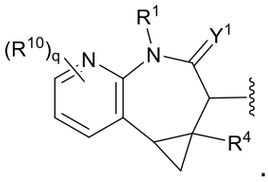

,

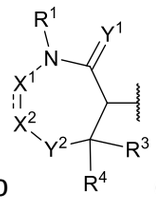
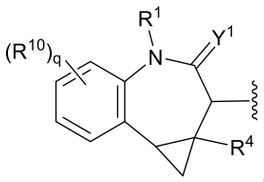

,

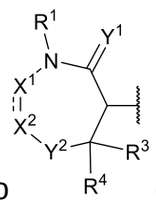
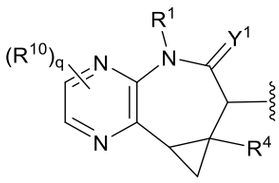

,


o


.

En determinadas formas de realización, el resto  es  ,  ,  o  .

En determinadas formas de realización, el resto  es  .

En determinadas formas de realización, el resto  es  .

En determinadas formas de realización, Y^1 es O.

En determinadas formas de realización, R^1 es metilo. En determinadas formas de realización, R^1 es etilo.

En determinadas formas de realización, Y^2 es  donde n es 1, 2, 3 ó 4,  o  .

En determinadas formas de realización, Y^2 es –O–; y A está sustituido con halo o ciano; o A es tiazolilo o un cicloalquilo de 3 ó 4 miembros o anillo heterocicloalquilo de 3 ó 4 miembros.

En determinadas formas de realización, tanto R^3 como R^4 son fluoro o R^3 o R^4 son fluoro y el otro es hidrógeno o R^3 y R^4 forman un ciclopropilo o R^3 se une con R^6 para formar un ciclopropilo. En determinadas formas de realización, R^3 o R^4 es metilo.

En determinadas formas de realización, A es fenilo, fenilbenzo[d]tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, 5,6–dihidro–4H–pirrolo[1,2–b]pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, ciclobutilo, ciclopropilo o azetidinilo.

En determinadas formas de realización, A es isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, 5,6–dihidro–4H–pirrolo[1,2–b]pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, ciclobutilo, ciclopropilo o azetidinilo.

En determinadas formas de realización, A es fenilo.

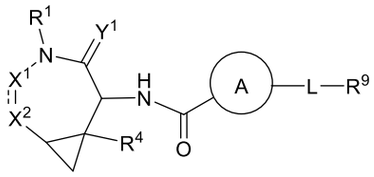
En determinadas formas de realización, L está ausente, $–S(O)_2–$ o $–C(R^8)_2–$.

En determinadas formas de realización, dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo o 2,3–dihidro–1H–indenilo. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo. En determinadas formas de realización, R^9 es 2–F–fenilo. En determinadas formas de realización, R^9 es piridilo. En determinadas formas de realización, R^9 es piridilo opcionalmente sustituido, fenilo o 2,3–dihidro–1H–indenilo.

En determinadas formas de realización, q es 0. En determinadas formas de realización, q es 1. En determinadas formas de realización, R^{10} es metilo.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula Ia:



Ia

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

Y^1 es O o NR^2;

X^1 y X^2 son cada uno, de modo independiente, nitrógeno o carbono y ya sea X^1 y X^2 juntos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano o cuando Y^1 es NR^2, entonces R^2 y R^1 junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido o

X^1 y R^1 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido y X^2 es $–CH_2–$;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

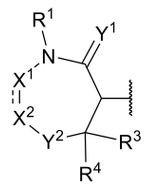
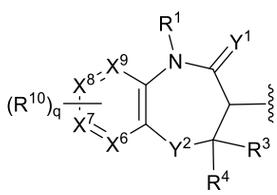
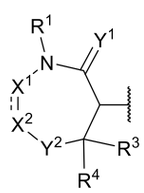
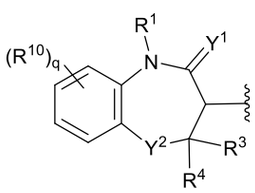
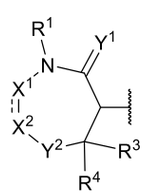
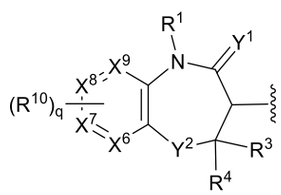
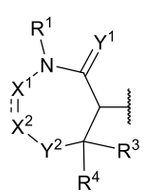
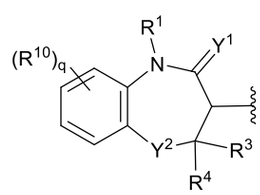
A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

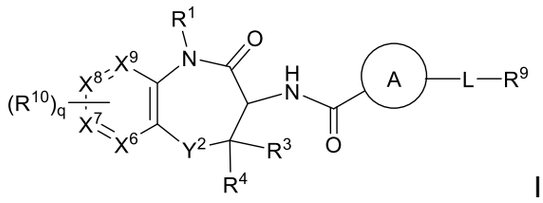
cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, el resto  es  . En determinadas formas de realización, cuando el resto  es  , q es 0 o R^{10} es halo o alquilo y L está ausente, entonces el anillo A es un anillo monocíclico de 3, 4 ó 5 miembros. En determinadas formas de realización, el resto  es  y cuando el resto  es  , q es 0 o R^{10} es halo o alquilo y L está ausente, entonces el anillo A es un anillo monocíclico de 3, 4 ó 5 miembros.

En determinadas formas de realización, en cualquier fórmula descrita en la presente, R^9 está sustituido con al menos un ciano.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula II:



II

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

X^6, X^7, X^8 y X^9 son cada uno N o CH;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o halo o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y un R^6 es hidrógeno, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido y el otro R^6 es halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido; o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(4) Y^2 es –O–; y A está sustituido con halo o ciano; o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros;

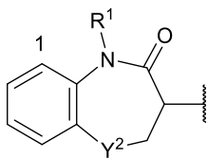
(5) Y^2 es –S–, –S(O)– o $–S(O)_2–$; y A es distinto de isoxazol o Y^2 es –S(O)(NH)–;

(6) Y^2 es $–NR^5–$; X^6, X^7, X^8 y X^9 juntos forman un fenilo opcionalmente sustituido y A es distinto de isoxazol, pirazol y triazol; X^6, X^7, X^8 y X^9 juntos forman un piridilo

opcionalmente sustituido y A es distinto de triazol; o X^6, X^7, X^8 y X^9 son pirimidilo opcionalmente sustituido y A es distinto de pirazol y triazol; o

(7) Y^2 es –O–; X^1 y X^2 juntos forman un piridilo opcionalmente sustituido y A es distinto de isoxazol;

(8) R^1 es alquilo C_2–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano; o

(9) cuando X^1 y X^2 forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido como en el anillo 

, al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4;

y siempre que el compuesto no sea: 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 2–(4–bromobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 4–(1,4–dihidro–2–oxo–3(2H)–quinazolinil)–N–[2,3,4,5–tetrahidro–1–(1–metiletil)–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperidincarboxamida; 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida; o 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–1–metil–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula II en donde

q es 0, 1 ó 2;

X^6, X^7, X^8 y X^9 son cada uno N o CH;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –S(O)(NH)–, –NR^5– o –$C(R^6)_2$–;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, halo o alquilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 es alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o halo siempre que el compuesto no sea 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida o no sea 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y un R^6 es hidrógeno, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido y el otro R^6 es halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido; o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6$–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(4) Y^2 es –O–; y A está sustituido con halo o ciano; o A es tiazolilo o un anillo de 3 ó 4 miembros; siempre que el compuesto no sea 2–(4–bromobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida o 2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida;

(5) Y^2 es –S–, –S(O)– o $–S(O)_2–$; y A es distinto de 1,3–isoxazol o Y^2 es –S(O)N(H)–;

(6) Y^2 es $–NR^5–$; X^6, X^7, X^8 y X^9 juntos forman un fenilo opcionalmente sustituido y A es distinto de isoxazol, pirazol y triazol; X^6, X^7, X^8 y X^9 juntos forman un piridilo opcionalmente sustituido y A es distinto de triazol; o X^6, X^7, X^8 y X^9 son pirimidilo opcionalmente sustituido y A es distinto de pirazol y triazol; o

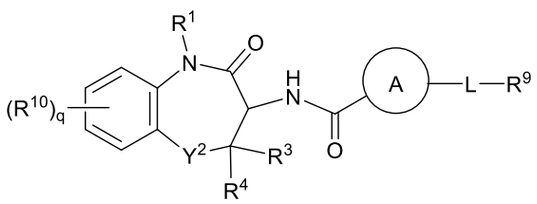
o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula II y L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las formas de realización de la fórmula II (o su subfórmula), R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido. En cualquiera de las formas de realización de la fórmula II (o su subfórmula), R^1 es H o alquilo C_1–C_6.

En cualquiera de las formas de realización de la fórmula II (o su subfórmula), q es 0, 1 ó 2 y cuando está presente, cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6. En cualquiera de las formas de realización de la fórmula II (o su subfórmula), q es 0, 1 ó 2 y cuando está presente, cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido. En cualquiera de las formas de realización de la fórmula II (o su subfórmula), cada R^{10} es, de modo independiente, halo. En determinadas formas de realización, cada R^{10} es, de modo independiente, fluoro. En cualquiera de las formas de realización de la fórmula II (o su subfórmula), q es 0. En cualquiera de las formas de realización de la fórmula II (o su subfórmula), q es 1. En cualquiera de las formas de realización de la fórmula II (o su subfórmula), q es 2.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa:



IIa

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –S(O)(NH)–, –NR^5– o –$C(R^6)_2$–;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo

opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

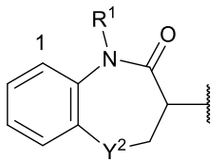
(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos,

forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(4) R^1 es alquilo C_2–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano; o

(5) cuando X^1 y X^2 forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido como en el anillo 

, al menos un sustituyente está en la posición 1 ó 4 y es (a) distinto de fluoro, cloro o metilo en la posición 1, y/o (b) distinto de fluoro o metilo para la posición 4;

y siempre que el compuesto no sea: 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 5–(difluoro(fenil)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida; 2–(4–bromobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–4–carboxamida; 4–(1,4–dihidro–2–oxo–3(2H)–quinazolinil)–N–[2,3,4,5–tetrahidro–1–(1–metiletil)–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperidincarboxamida; 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida; o 4–(2–amino–7–cloro–4–quinolinil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–1–metil–2–oxo–1H–1–benzazepin–3–il]–1–piperazincarboxamida.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa en donde

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –S(O)(NH)–, –NR^5– o –$C(R^6)_2$–;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo; y

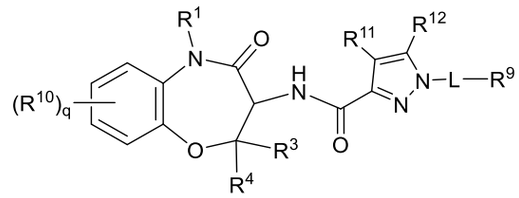
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

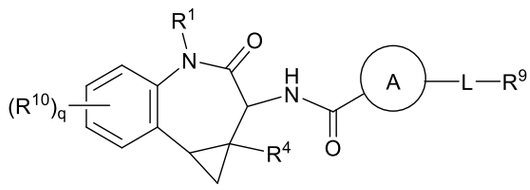
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa–1:



IIa–1

en donde uno de R^{11} o R^{12} es halo y el otro es alquilo C_{1}–6 o cicloalquilo C_{1}–6 y las demás variables son como se definen en el texto.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa–2:



IIa–2

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^{1} es H o alquilo C_{1}–C_{6} opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

R^{4} es H, halo o alquilo C_{1}–C_{6} opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_{2}–$, $–NR^{7}–$ o $–C(R^{8})_{2}–$;

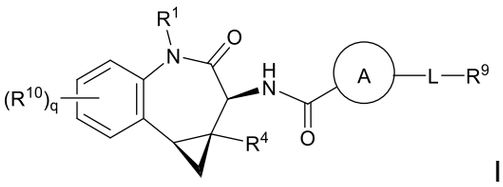
R^{7} es H o alquilo C_{1}–C_{6} opcionalmente sustituido;

cada R^{8} es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_{1}–C_{6} opcionalmente sustituido o dos R^{8} junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

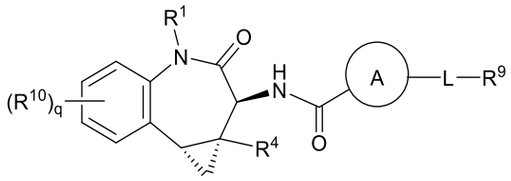
R^{9} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

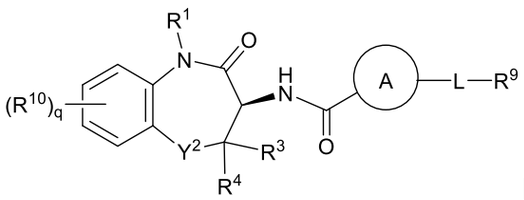
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa–2a. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa–2b. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa–3. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa–4. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIa–5.



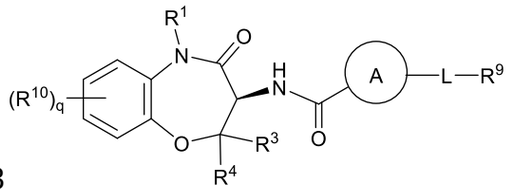
IIa–2a



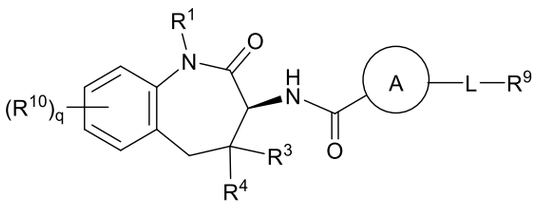
IIa–2b



IIa–3

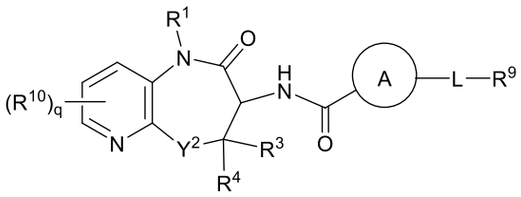


IIa–4



IIa–5

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIb:



IIb

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo

heterociclilo opcionalmente sustituido;

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–$ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(4) el compuesto no es 5–(fenilmetil)–N–[(3S)–1,2,3,4–tetrahidro–7–metil–2–oxopirido[2,3–b][1,4]oxazepin–3–il]–3–isoxazolcarboxamida; N–[(3S)–8–fluoro–2,3,4,5–tetrahidro–1–metil–2–oxo–1H–pirido[2,3–b][1,4]diazepin–3–il]–3–(fenilmetil)–1H–1,2,4–triazol–5–carboxamida; 5–(fenilmetil)–N–[(3S)–1,2,3,4–tetrahidro–7–metil–2–oxopirido[2,3–b][1,4]oxazepin–3–il]–3–isoxazolcarboxamida; o N–[(3S)–8–fluoro–2,3,4,5–tetrahidro–1–metil–2–oxo–1H–pirido[2,3–b][1,4]diazepin–3–il]–3–(fenilmetil)–1H–1,2,4–triazol–5–carboxamida.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIb en donde

R^1 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

Y^2 es $–O–$, $–S–$, $–S(O)–$, $–S(O)_2–$, $–S(O)(NH)–$, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–$ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

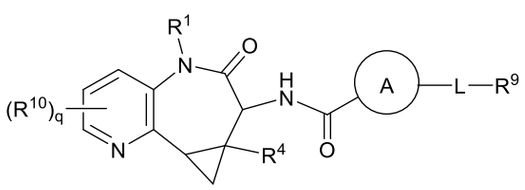
(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o –$C(R^8)_2$– y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(3) Y^2 es –$C(R^6)_2$–; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIb–1:



IIb–1

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;
en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

R^4 es H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

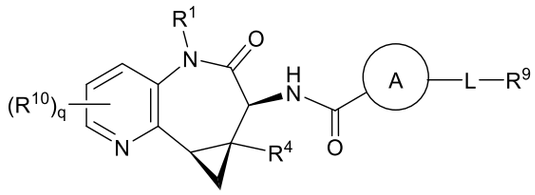
R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

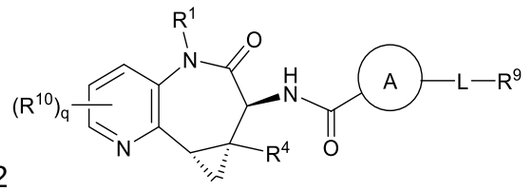
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

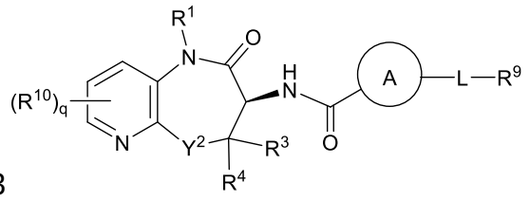
cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIb–2. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIb–3. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIb–4. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIb–5. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIb–6.



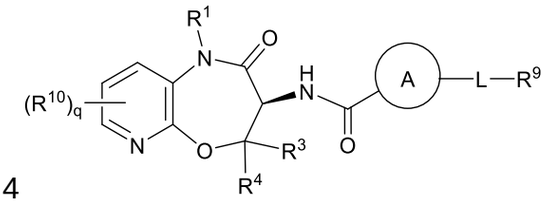
IIb–2





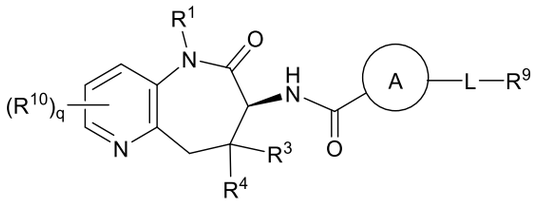
IIb–3

IIb–



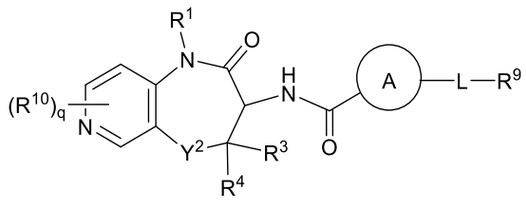
4

IIb–5



IIb–6

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIc:



IIc

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un

alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y
cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIc en donde

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–S(O)(NH)–$, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula IIc o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6;

Y^2 es –O– o $–C(R^6)_2–$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

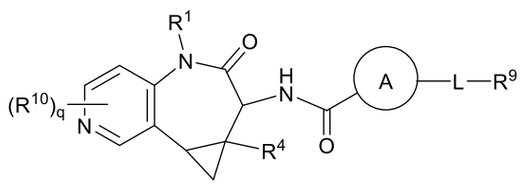
L está ausente, –O– o $–C(R^8)_2–$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIc–1:



IIc–1

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

R^4 es H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;

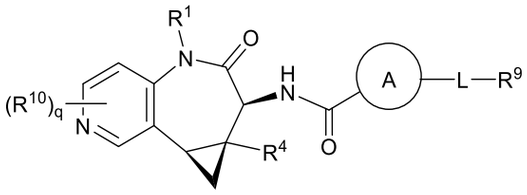
R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

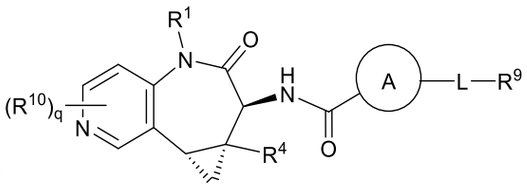
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y
cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIc–2. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIc–3. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIc–4. En

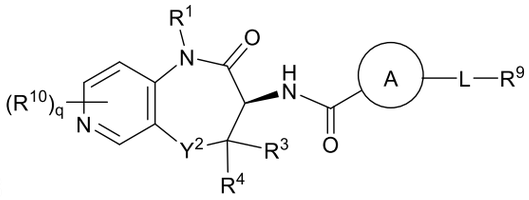
determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIc–5. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIc–6.



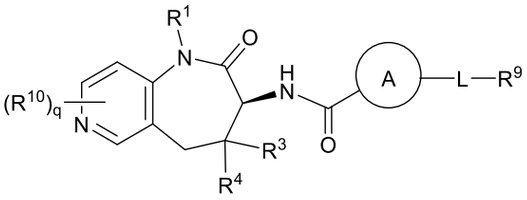
IIc–2



IIc–3



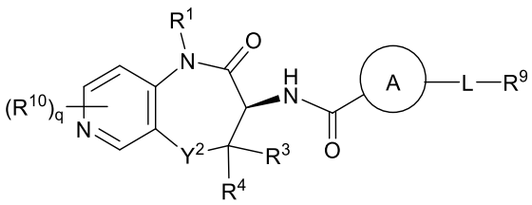
IIc–4



IIc–5

IIc–6

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula IIc–4:



IIc–4

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6;

Y^2 es –O– o –$C(R^6)_2$–;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

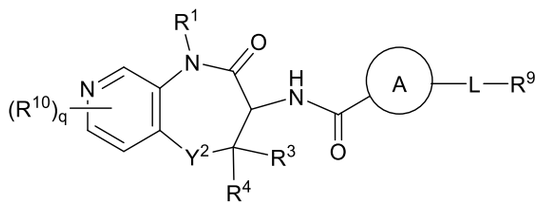
L está ausente, –O– o $–C(R^8)_2–$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o $–S(O)_2–$alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IId:



IId

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y
cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–$ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(4) el compuesto no es 5–(fenilmetil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–4–oxopirido[4,3–b][1,4]oxazepin–3–il]–3–isoxazolcarboxamida; o 5–(fenilmetil)–N–[(3S)–2,3,4,5–tetrahidro–4–oxopirido[4,3–b][1,4]oxazepin–3–il]–3–isoxazolcarboxamida.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IId en donde

R^1 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

Y^2 es $–O–$, $–S–$, $–S(O)–$, $–S(O)_2–$, $–S(O)(NH)–$, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–$ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, $–O–$, $–S–$, $–S(O)–$, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

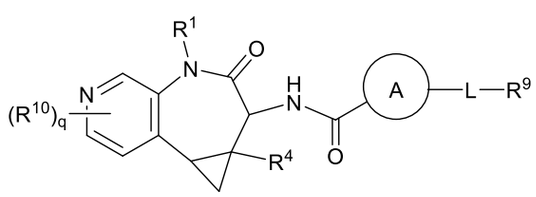
(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IId–1:



IId–1

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

R^4 es H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;

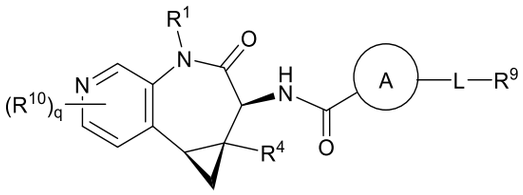
R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

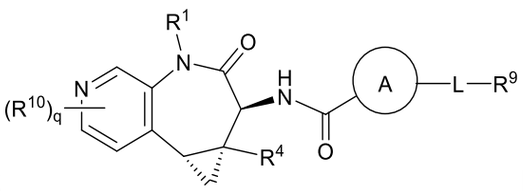
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

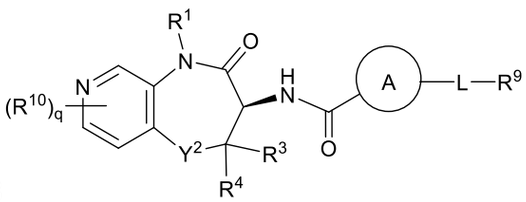
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IId–2. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IId–3. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IId–4. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IId–5. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IId–6.

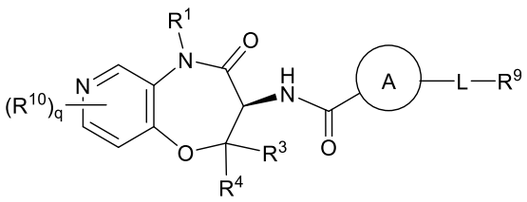


IId–

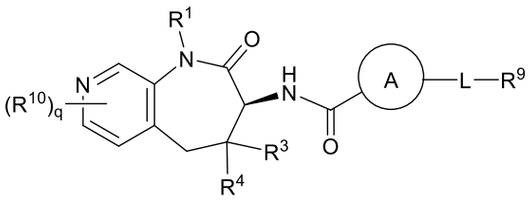


2 IId–3



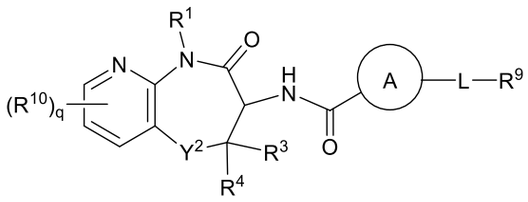


IId–4 IId–



5 IId–6

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula IIe:



IIe

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –S(O)(NH)–, –NR^5– o –$C(R^6)_2$–;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o $–S(O)_2–$alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIe o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–$ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIe en donde

R^1 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo

heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–ilo$, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula IIe o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo $C_1–C_6$;

Y^2 es $–O–$ o $–C(R^6)_2–$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–ilo$, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

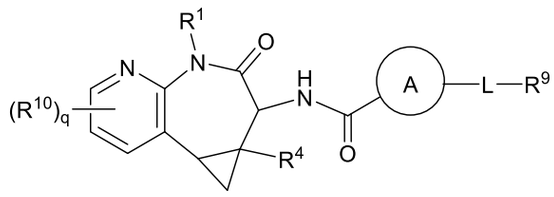
L está ausente, $–O–$ o $–C(R^8)_2–$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIe–1:



IIe–1

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

R^4 es H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

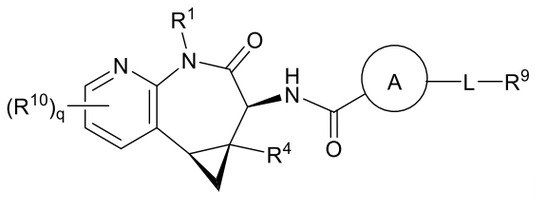
L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;
R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo

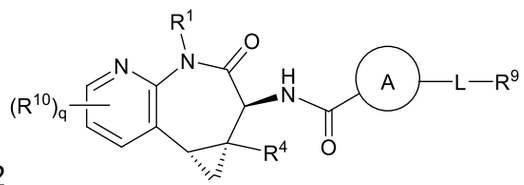
opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

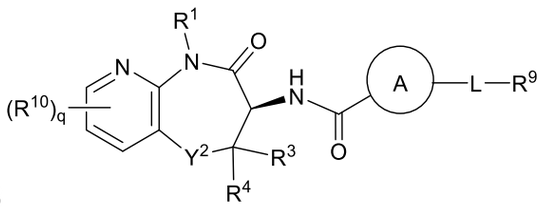
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIe–2. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIe–3. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIe–4. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIe–5. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIe–6.



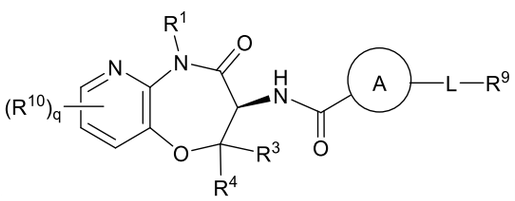
IIe–2



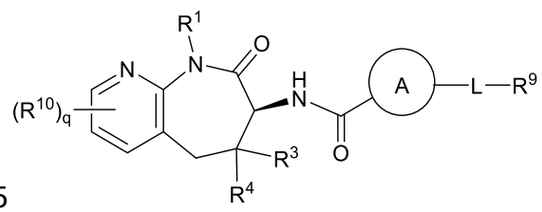
IIe–3



IIe–4



IIe–5



IIe–6

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula IIe–4 o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6;

Y^2 es –O– o $–C(R^6)_2–$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

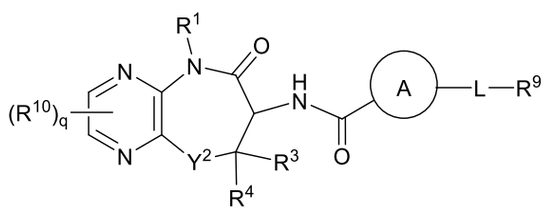
L está ausente, –O– o $–C(R^8)_2–$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o $–S(O)_2–$alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula IIf:



IIf

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o $–S(O)_2–$alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIf o una

de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;,

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –S(O)(NH)–, –NR^5– o –$C(R^6)_2$–;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIf en donde

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –S(O)(NH)–, –NR^5– o –$C(R^6)_2$–;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula IIf o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6;

Y^2 es –O– o $–C(R^6)_2–$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un

cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

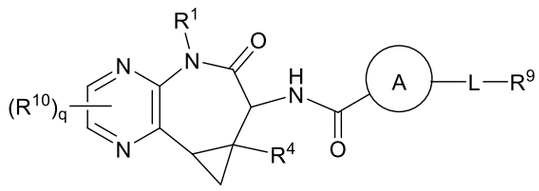
L está ausente, –O– o $–C(R^8)_2–$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o $–S(O)_2–$alquilo $C_1–C_6$.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIf–1:



IIf–1

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

R^4 es H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

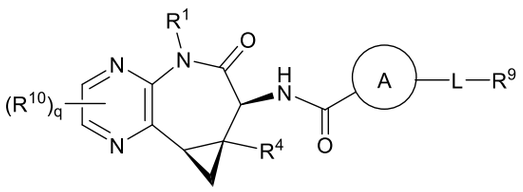
L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –NR^7– o –$C(R^8)_2$–;

R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

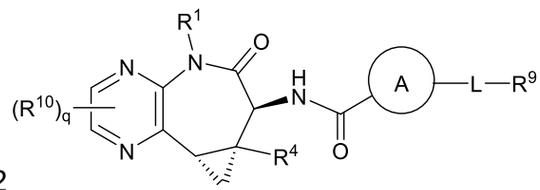
cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

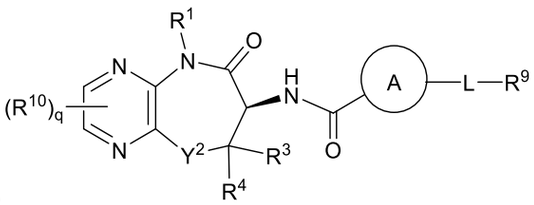
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIf–2. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIf–3. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIf–4. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIf–5. En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIf–6.



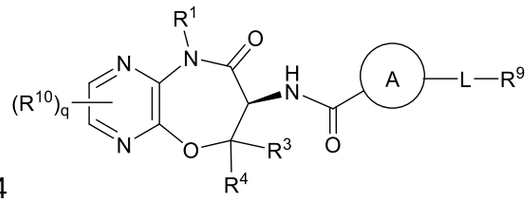
IIf–2



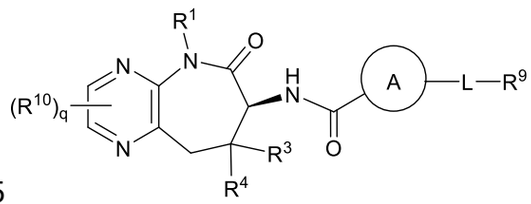
IIf–3



IIf–4



IIf–5



IIf–6

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula IIf–4 o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6;

Y^2 es –O– o –$C(R^6)_2$–;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O– o –$C(R^8)_2$–;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), R^3 es H. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), R^4 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), R^3 es H y R^4 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), R^3 es H y R^4 es metilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), R^3 es H y R^4 es H.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), R^3 es H. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), R^4 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), R^3 es H y R^4 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), R^3 es H y R^4 es alquilo C_1–C_6. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), R^3 es H y R^4 es metilo.

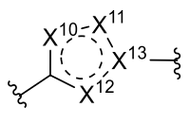
En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe y IIf (o su subfórmula), R^3 es H y R^4 es H. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula IIe–4 y IIe–5, R^3 es H y R^4 es H.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo no sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), el anillo A es a pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o triazolilo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), el anillo A es un oxadiazolilo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), el anillo A es a triazolilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo no sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros no sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo sustituido con al menos un halo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su

subfórmula), el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con al menos un halo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es a pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o triazolilo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es oxadiazolilo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es a triazolilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es del formula:



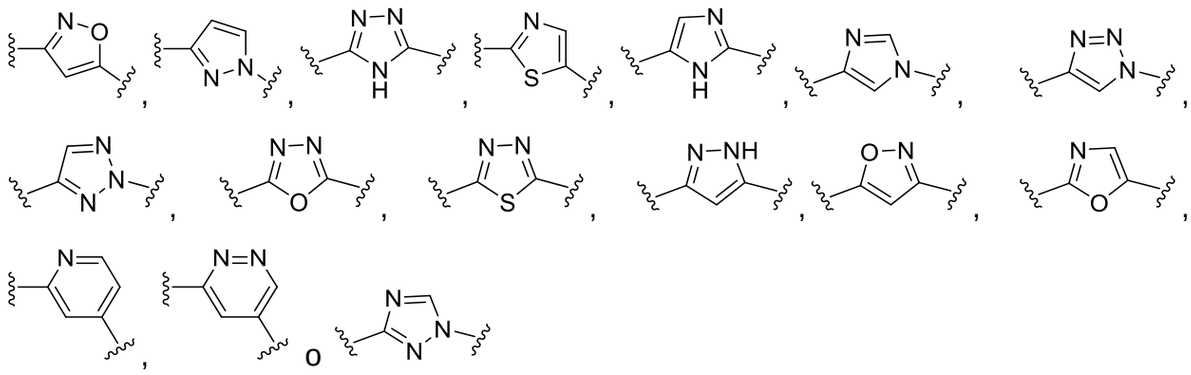
en donde

X^{10}, X^{11} y X^{12} son cada uno S, O, N, CR^{13} o NR^{13} y X^{13} es C o N; y

cada R^{13} es, de modo independiente, H, halo, ciano o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido.

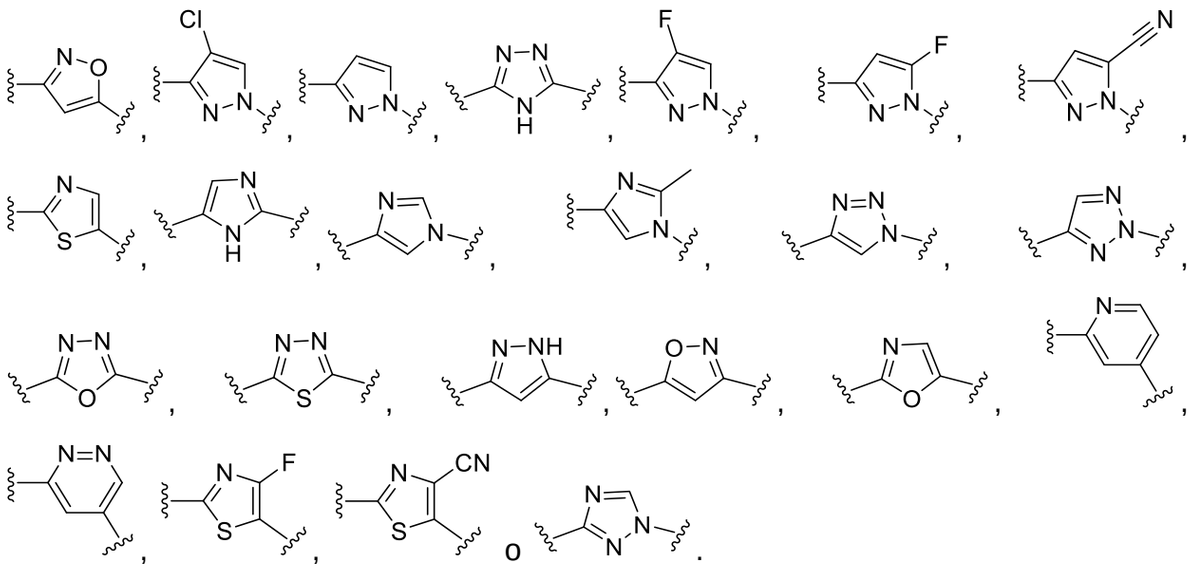
En determinadas formas de realización, al menos uno de X^{10}, X^{11} y X^{12} es CR^{13} o NR^{13} y al menos un R^{13} es halo, ciano o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, al menos uno de X^{10}, X^{11} y X^{12} es CR^{13} o NR^{13} y al menos un R^{13} es halo. En determinadas formas de realización, cada R^{13} es, de modo independiente, H, fluoro, cloro, ciano o metilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es uno de los siguientes:



en donde cada anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios halo, ciano o alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), el anillo A es uno de los siguientes:



En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), L está ausente, –O– o –C(R^8)$_2$–; y cada R^8 es, de modo independiente, H o alquilo C_1–C_6 o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), L es –C(R^8)$_2$– y cada R^8 se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), L está ausente, –O– o –C(R^8)$_2$–; y cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), L está ausente, –O– o –C(R^8)$_2$–; y cada R^8 es, de modo independiente, H o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), L está ausente. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), L es –O–. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), L es –C(R^8)$_2$– y cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), L es –C(R^8)$_2$– y cada R^8 es, de modo independiente, H o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de

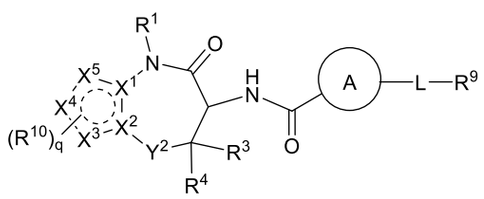
realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), L es $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), R^9 es arilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), R^9 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halo, ciano o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido con halo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula I (o su subfórmula), R^9 es fenilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), R^9 es fenilo, dihidroindenilo, piridilo, 2–fluorofenilo, 3–fluorofenilo, 4–fluorofenilo, 2–cianofenilo, 3–cianofenilo, 4–cianofenilo, 2,4–difluorofenilo, 3–ciano–4–fluorofenilo o 5–fluoropiridin–3–ilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), q es 0. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), q es 1 ó 2; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o $–S(O)_2–$alquilo $C_1–C_6$. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula II (o su subfórmula), q es 1 ó 2; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, metilo o $–S(O)_2–$metilo.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula III:



III

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

X^1 y X^2 son cada uno N o CH;

X^3, X^4 y X^5 son cada uno S, O, N, NH o CH

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–1–$ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, se produzca al menos uno de los siguientes:

(1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

(2) L está ausente o $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 es alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o halo o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; o

(3) Y^2 es $–C(R^6)_2–$; y un R^6 es hidrógeno, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido y el otro R^6 es halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido; o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula III en donde

X^1 y X^2 son cada uno N o CH;

X^3, X^4 y X^5 son cada uno S, O, N, NH o CH

Y^2 es –O–, –S–, $–S(O)–$, $–S(O)_2–$, $–S(O)(NH)–$, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un

cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

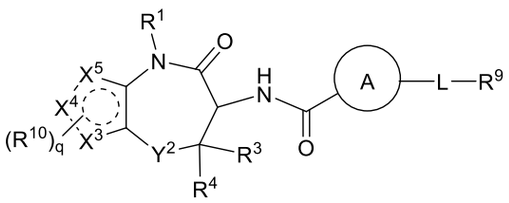
L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

R^7 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

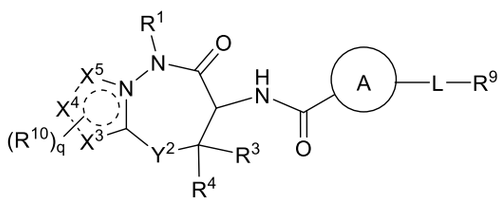
cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

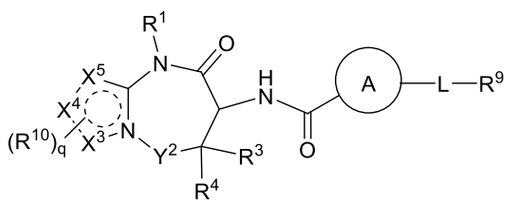
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



IIIa



IIIb



IIIc

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

X^3, X^4 y X^5 son cada uno S, O, N, NH o CH

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen C_1–C_6–1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

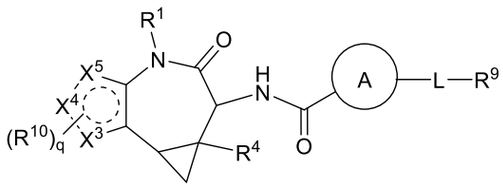
R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

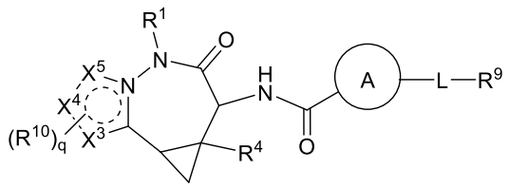
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

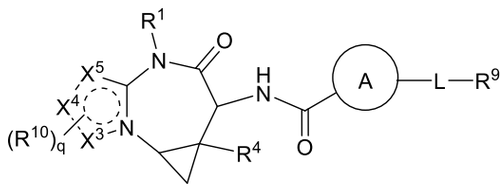
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIIa–1, IIIb–1 o IIIc–1:



IIIa–1



IIIb–1



IIIc–1

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxi o ciano;

X^3, X^4 y X^5 son cada uno S, O, N, NH o CH;

R^1 es H o alquilo C_1–C_6;

R^4 es H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

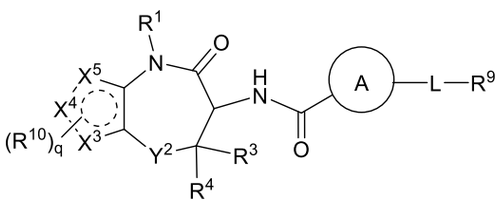
R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

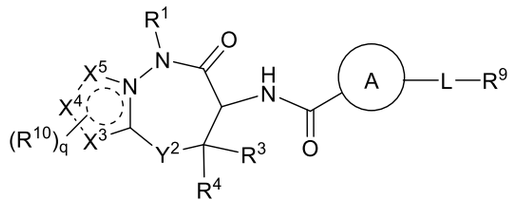
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente

sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

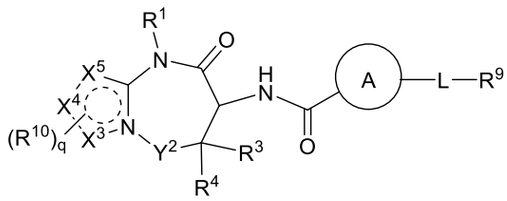
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



IIIa



IIIb



IIIc

en donde

X^3, X^4 y X^5 son cada uno S, O, N, NH o CH

Y^2 es –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, –S(O)(NH)–, $–NR^5–$ o $–C(R^6)_2–$;

R^5 es H o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alquen $C_1–C_6–$1–ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo, alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido, R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

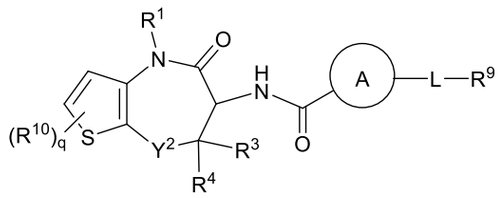
R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

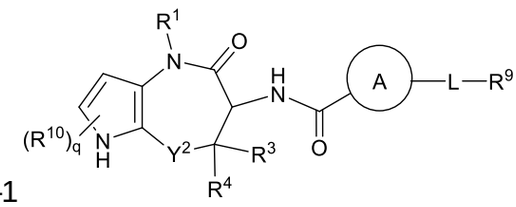
R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

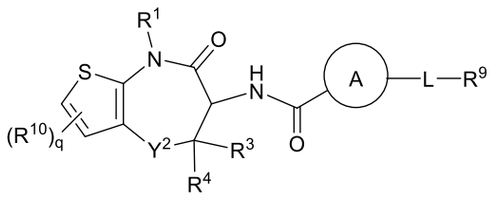
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IIIa–1, IIIa–2, IIIa–3, IIIa–4, IIIa–5, IIIa–6, IIIa–7, IIIa–8 o IIIa–9:



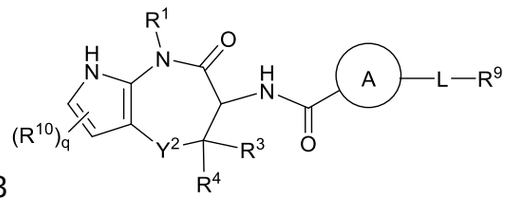
IIIa–1



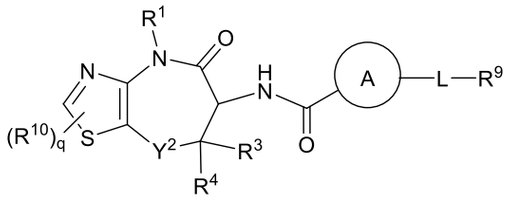
IIIa–2



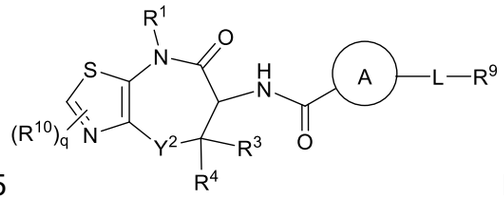
IIIa–3



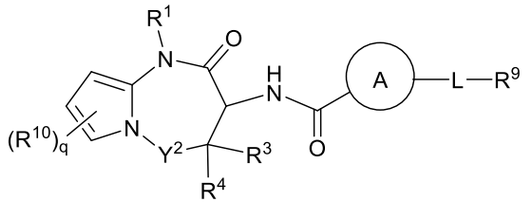
IIIa–4



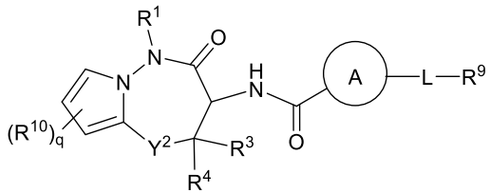
IIIa–5



IIIa–6

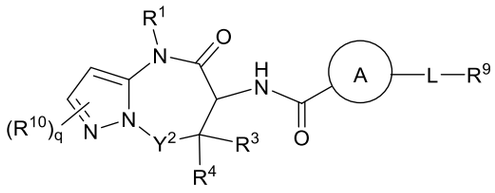


IIIa–7



IIIa–8

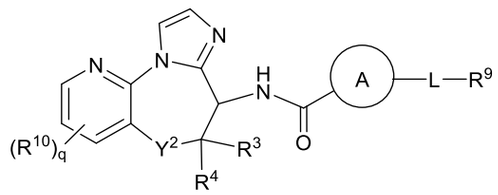
o



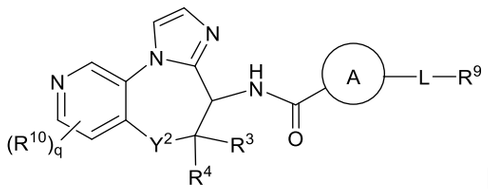
IIIa–9

en donde las variables de la fórmula IIIa–1 a IIIa–9 se definen a lo largo del texto.

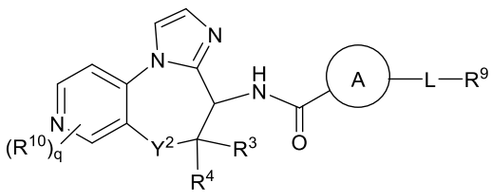
En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf o IVg:



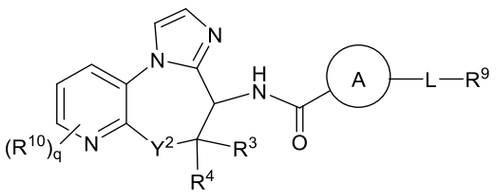
IVa



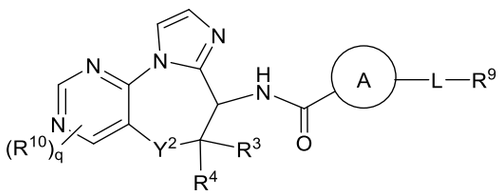
IVb



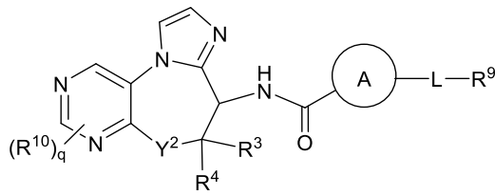
IVc



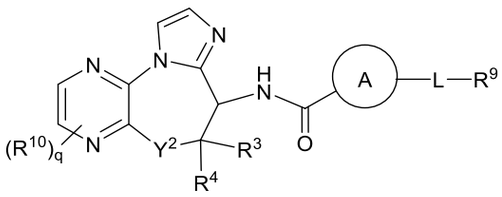
IVd



IVe



IVf o



IVg

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 ó 2;

R^4 es H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, $–NR^7–$ o $–C(R^8)_2–$;

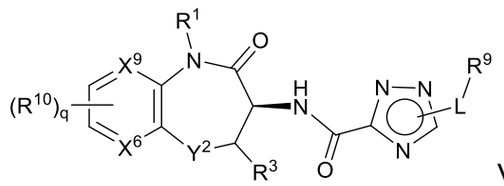
R^7 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6.

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula V:



V

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 ó 2;

X^6 y X^9 son, de modo independiente, N o CR^{14};

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O– o –$C(R^6)_2$–;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

L es –$C(R^8)_2$–;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un

anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6; y

cada R^{14} es, de modo independiente, hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_1–C_3 opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_1–C_3 opcionalmente sustituido con halo;

siempre que, cuando tanto X^6 y X^9 son CR^{14}, uno o varios de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) sean verdaderos (i) R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, (ii) L es –$C(R^8)_2$– y cada R^8 se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo, (iii) R^9 está sustituido con al menos un ciano, (iv) X^9 es distinto de C–H, C–F, C–Cl o C–CH_3 y/o (v) X^6 es distinto de C–H, C–F o C–CH_3.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), X^9 es N. En determinadas formas de realización X^9 es N y X^6 es CR^{14}. En determinadas formas de realización X^9 y X^6 are N.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), Y^2 es O. En determinadas formas de realización, R^3 es H. En determinadas formas de realización, R^3 es metilo. En determinadas formas de realización, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), X^6 y X^9 son CR^{14} y R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización X^9 es CH. En determinadas formas de realización X^9 es CF.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), X^6 y X^9 son CR^{14} y L es $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), X^6 y X^9 son CR^{14}, L es $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo y R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o $–S(O)_2–$alquilo $C_1–C_6$. En determinadas formas de realización, q es 1 ó 2 y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o $–S(O)_2–$alquilo $C_1–C_6$. En determinadas formas de realización, q es dos y ambos R^{10} son halo. En determinadas formas de realización, q es dos y ambos R^{10} son fluoro. En determinadas formas de realización, q es dos y al menos un R^{10} es fluoro.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), R^1 es H o metilo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), R^1 es H.

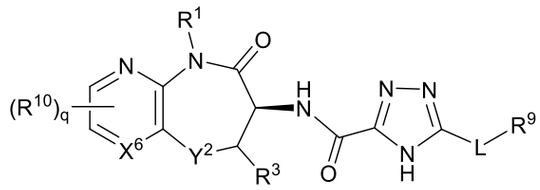
En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), R^1 es metilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), L es CH_2 o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo. En determinadas formas de realización L es CH_2. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en ciano y halo. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo sustituido con ciano.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula V (o su subfórmula), R^{14} es hidrógeno, halo o metilo opcionalmente sustituido con 1–3 fluoro. En determinadas formas de realización, R^{14} es hidrógeno o halo. En determinadas

formas de realización, R^{14} es hidrógeno. En determinadas formas de realización, R^{14} es halo. En determinadas formas de realización, R^{14} es fluoro.

En determinadas formas de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula Va:



Va

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 ó 2;

X^6 es N o CR^{14};

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O– o $–C(R^6)_2–$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

L es $–C(R^8)_2–$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,

heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6; y
R^{14} es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_1–C_3 opcionalmente sustituido con halo u oxo o alcoxi C_1–C_3 opcionalmente sustituido con halo u oxo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va, X^6 es CR^{14}. En determinadas formas de realización X^6 es N.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va, cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6. En determinadas formas de realización, q es al menos uno y al menos un R^{10} es halo. En determinadas formas de realización, q es al menos uno y al menos un R^{10} es fluoro. En determinadas formas de realización, q es al menos uno y al menos un R^{10} es ciano.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va, q es 0.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va, Y^2 es O. En determinadas formas de realización, R^3 es H. En determinadas formas de realización, R^3 es metilo. En determinadas formas de realización, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va, R^1 es H o metilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va, R^1 es metilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va, L es CH_2 o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo. En determinadas formas de realización L es CH_2.

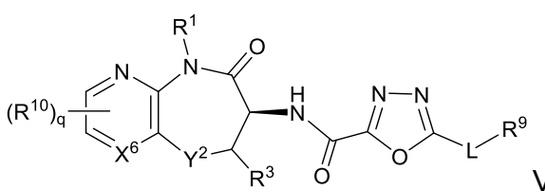
En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va, R^9 es fenilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo sustituido con uno a dos

sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en ciano y halo. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo sustituido con ciano.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula Va (o su subfórmula), R^{14} es hidrógeno, ciano, halo o metilo opcionalmente sustituido con 1–3 fluoro u oxo. En determinadas formas de realización, R^{14} es hidrógeno o halo. En determinadas formas de realización, R^{14} es hidrógeno. En determinadas formas de realización, R^{14} es ciano.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la fórmula V y Va no cruza con facilidad la barrera hematoencefálica. En determinadas formas de realización, los compuestos de la fórmula V y Va tienen una relación de eflujo de MDCKII–MDR1 de más de 2,5. En determinadas formas de realización, los compuestos de la fórmula II, Va y V en donde al menos uno de X^6 y X^9 son N, tienen una clearance hepática de menos de 5, 4, 3, 2 ó 1 mL/min/kg cuando se ensaya con el ensayo de estabilidad hepática humana descrito más abajo.

En determinadas formas de realización, el compuesto es de la fórmula VI:



VI

o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 ó 2;

X^6 es N o CR^{14};

R^1 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

Y^2 es –O– o $–C(R^6)_2–$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido;

R^3 es H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

L es $–C(R^8)_2–$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} es, de modo independiente, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi C_1–C_6 opcionalmente sustituido; y

R^{14} es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_1–C_3 opcionalmente sustituido con halo u oxo o alcoxi C_1–C_3 opcionalmente sustituido con halo u oxo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula VI, X^6 es CR^{14}. En determinadas formas de realización X^6 es N.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula VI, cada R^{10} es, de modo independiente, halo. En determinadas formas de realización, q es uno y R^{10} es fluoro.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula VI, Y^2 es O. En determinadas formas de realización, R^3 es H. En determinadas formas de realización, R^3 es metilo. En determinadas formas de realización, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula VI, R^1 es H o metilo. En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula VI, R^1 es metilo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula VI, L es CH_2 o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo. En determinadas formas de realización L es CH_2.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula VI, R^9 es fenilo. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^9 es fenilo sustituido con uno a dos halo.

En determinadas formas de realización de compuestos de la fórmula VI, R^{14} es hidrógeno, halo o metilo opcionalmente sustituido con 1–3 fluoro u oxo. En determinadas formas de realización, R^{14} es hidrógeno o halo. En determinadas formas de realización, R^{14} es hidrógeno.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la fórmula VI cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica. En determinadas formas de realización, los compuestos de la fórmula VI tienen una relación de eflujo de MDCKII–MDR1 de 2,5 o menos. En determinadas formas de realización, los compuestos de la fórmula VI tienen una clearance hepática de menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 µL/min/kg cuando se ensaya de acuerdo con el ensayo de estabilidad hepática humana descrito más abajo.

En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, q es 0, 1 ó 2; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, q es 0, 1 ó 2; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo u oxo.

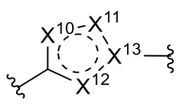
En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, q es 0, 1 ó 2; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, q es 1 ó 2; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido o –$S(O)_2$–alquilo C_1–C_6. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, q es 0, 1 ó 2; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o –$S(O)_2$–metilo. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, q es 1 ó 2; y cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o –$S(O)_2$–metilo.

En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es un anillo heteroarilo no sustituido. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros no sustituido. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es un anillo heteroarilo sustituido con al menos un halo. En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con al menos un halo.

En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es opcionalmente sustituido isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo o triazolilo; y L es $–C(R^8)_2–$ y cada R^8 se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo.

En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es opcionalmente sustituido isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo o triazolilo; y R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es del formula:



en donde

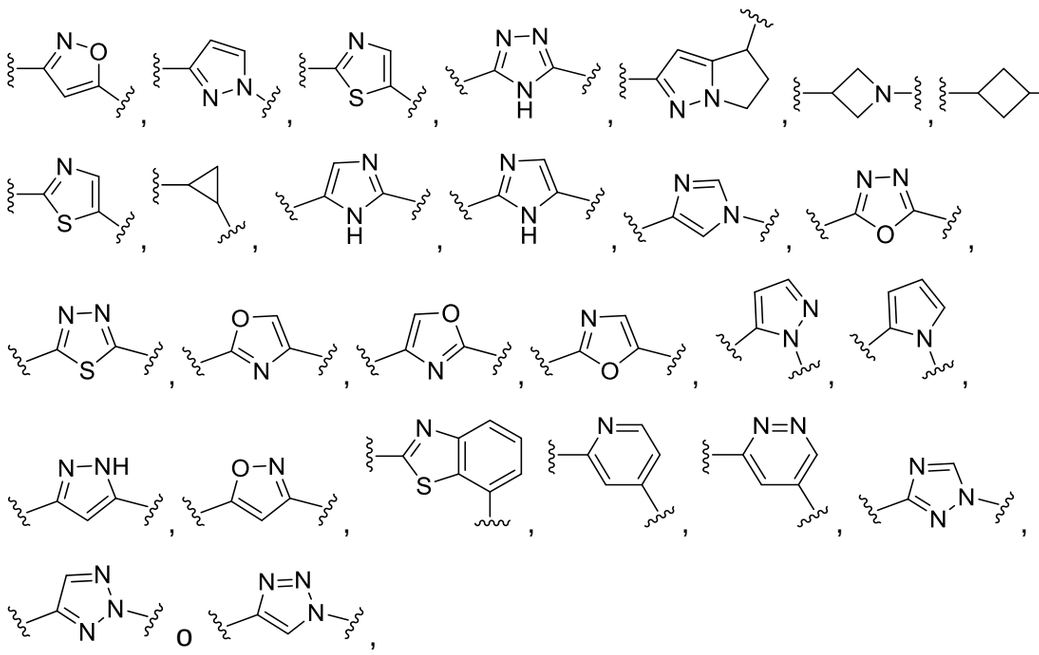
X^{10}, X^{11} y X^{12} son cada uno S, O, N, CR^{13} o NR^{13} y X^{13} es C o N; y

cada R^{13} es, de modo independiente, H, halo, ciano o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, al menos uno de X^{10}, X^{11} y X^{12} es CR^{13} o NR^{13} y al menos un R^{13} es halo, ciano o alquilo $C_1–C_6$ opcionalmente sustituido. En

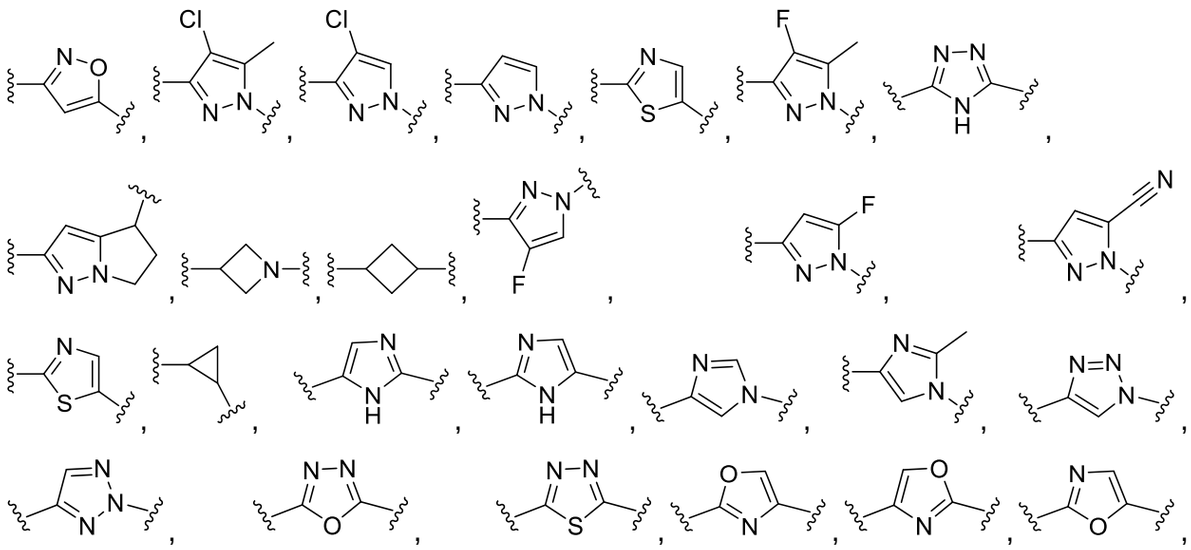
determinadas formas de realización, al menos uno de X^{10}, X^{11} y X^{12} es CR^{13} o NR^{13} y al menos un R^{13} es halo.

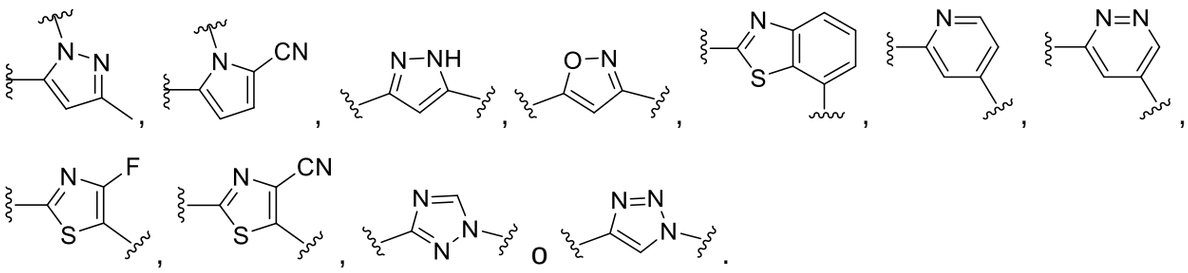
En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es uno de los siguientes:



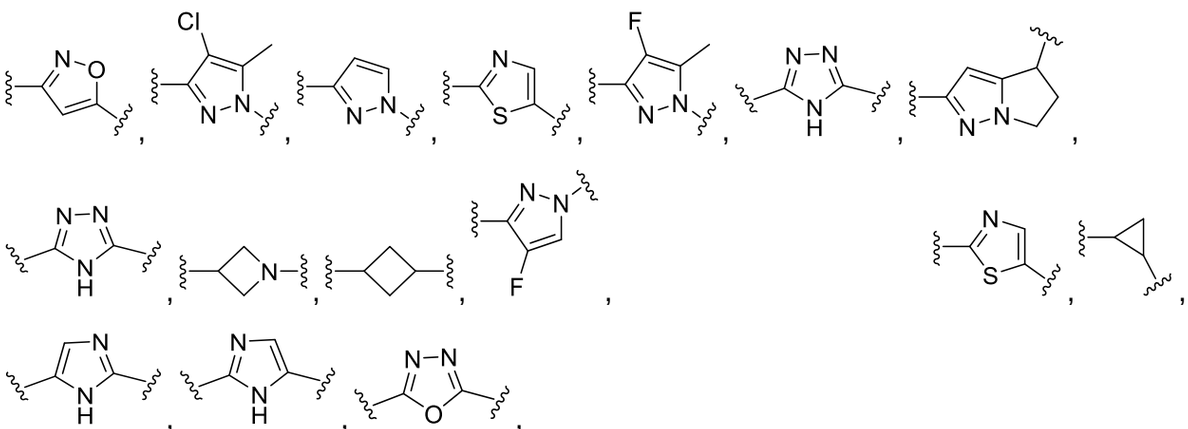
en donde cada anillo puede estar opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es uno de los siguientes:

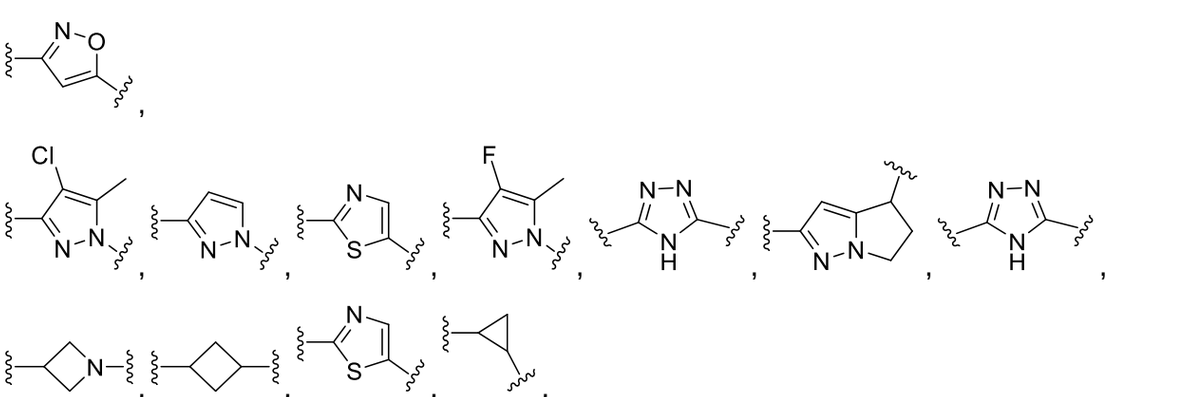


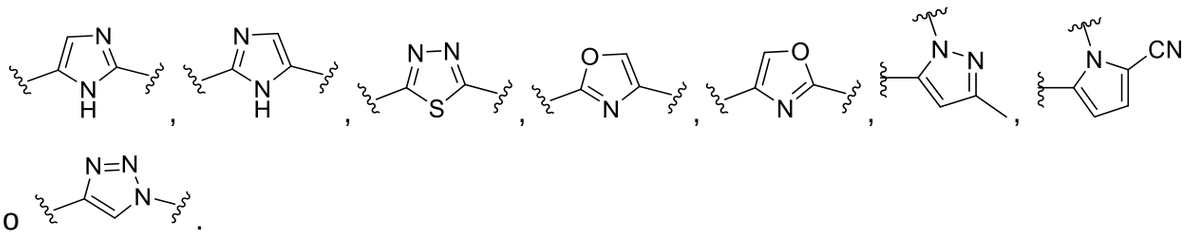


En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es uno de los siguientes:



En cualquiera de las formas de realización descritas en todo el texto, el anillo A es uno de los siguientes:



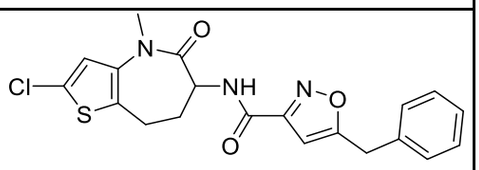
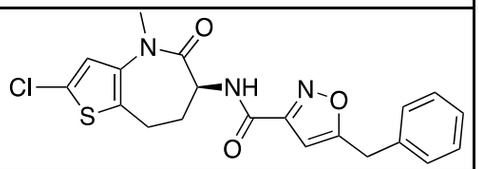
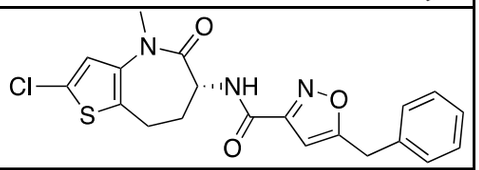
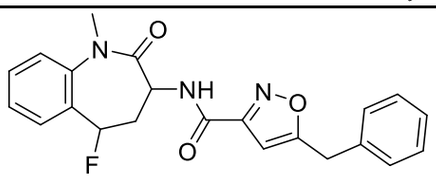
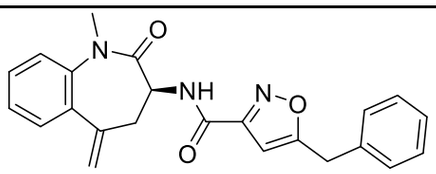
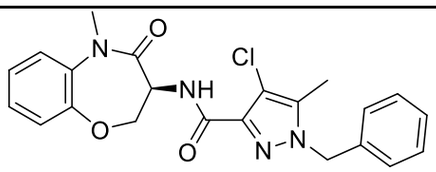
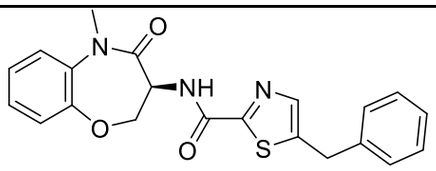
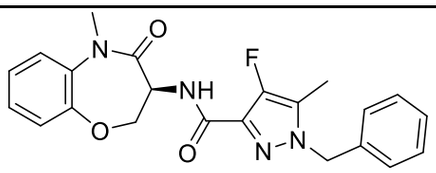
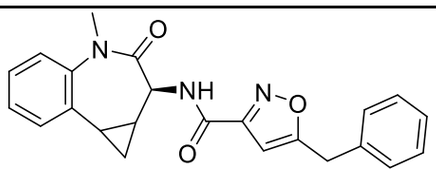
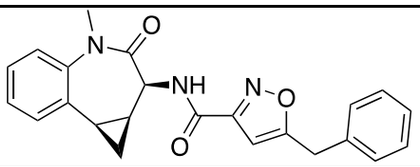


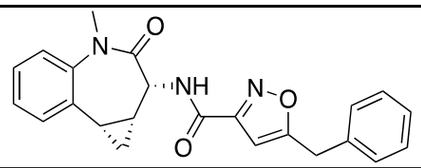
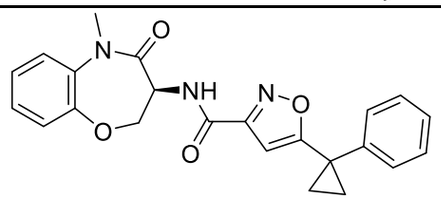
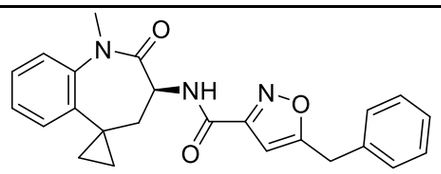
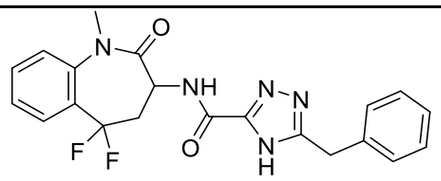
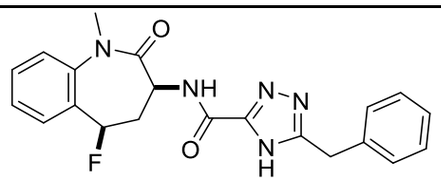
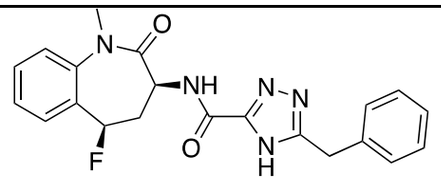
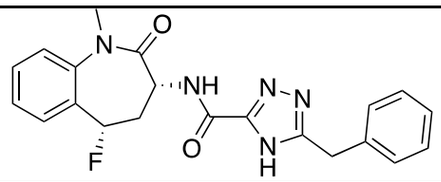
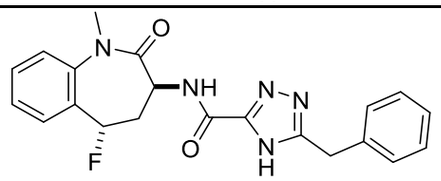
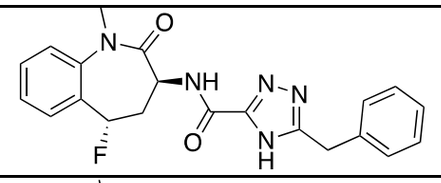
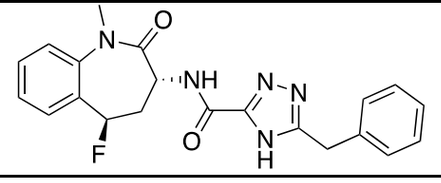
o .

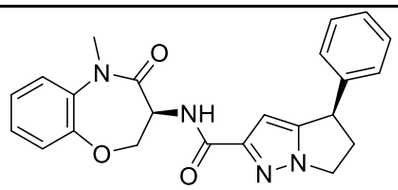
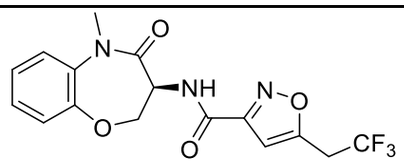
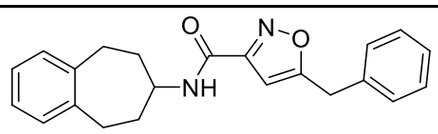
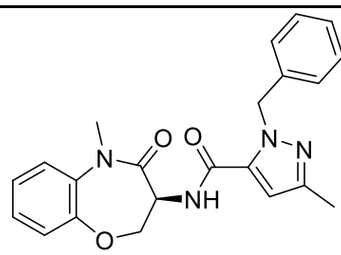
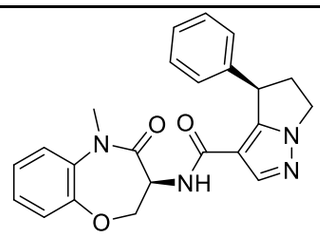
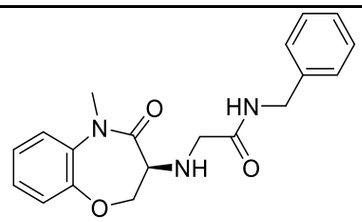
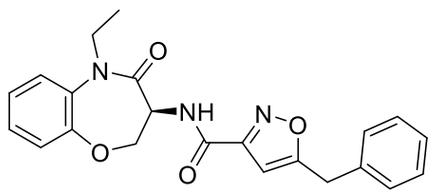
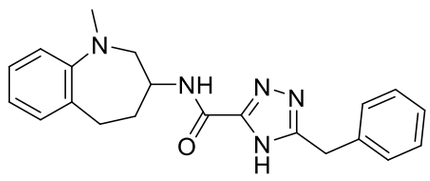
Se apreciará que ciertas características descritas en la presente que, por razones de claridad, se describen en el contexto de formas de realización separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una forma de realización simple. Por el contrario, varias características descritas en la presente que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una forma de realización simple, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación apropiada. Todas las combinaciones del formas de realización que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables contenidas dentro de la fórmula I (y todas las otras fórmulas descritas en la presente), están comprendidas específicamente en la presente como si todas y cada una de las combinaciones se mencionara individual y explícitamente en la medida en que tales combinaciones comprendan compuestos que resultan en compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y ensayar respecto de su actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las formas de realización que describen tales variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en la presente, tales como aquellas condiciones o trastornos mediados por la proteína quinasa que interactúa con el receptor 1, también están específicamente comprendidas en la presente como si todas y cada una de las subcombinaciones de los grupos químicos y subcombinación de usos e indicaciones médicas estuvieran individual y explícitamente mencionadas en la presente. Además, algunas formas de realización incluyen cada combinación de uno o varios agentes adicionales revelados en la presente como si todas y cada una de las combinaciones se mencionara individual y explícitamente.

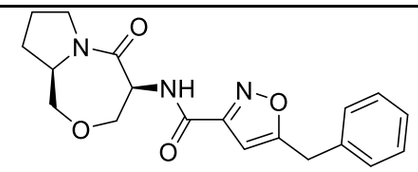
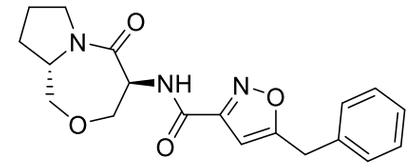
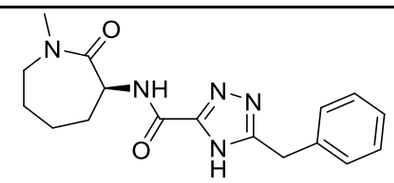
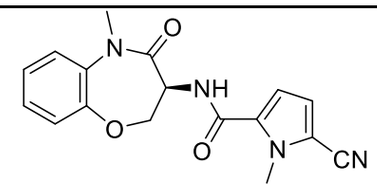
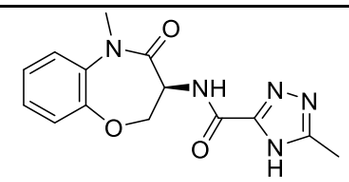
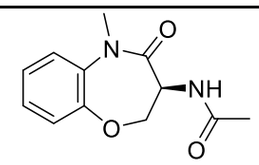
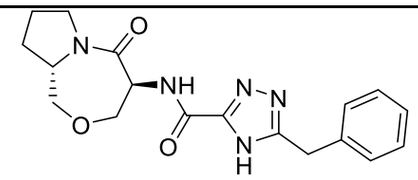
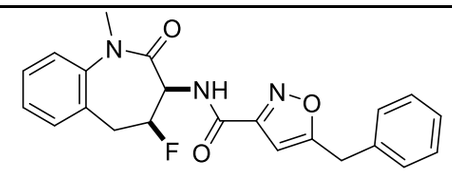
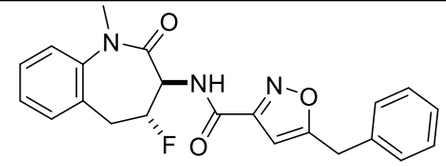
En determinadas formas de realización, un compuesto se puede seleccionar de aquellos compuestos en la Tabla 1, 2, 3 ó 4. Además están incluidos dentro de la descripción los estereoisómeros y las mezclas de sus estereoisómeros. Además está incluido dentro de la descripción un compuesto seleccionado de la Tabla 1, 2, 3 ó 4 o su sal farmacéuticamente aceptable.

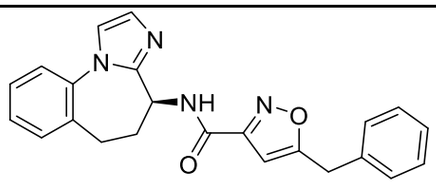
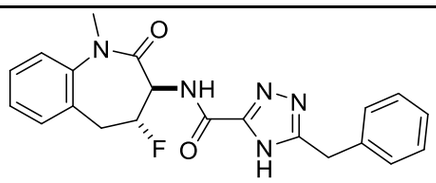
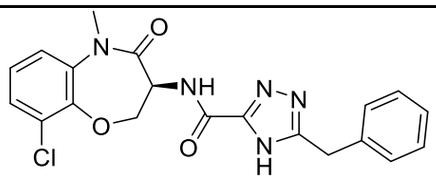
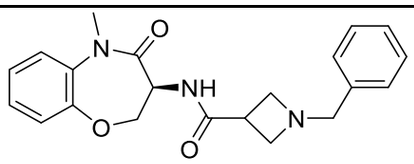
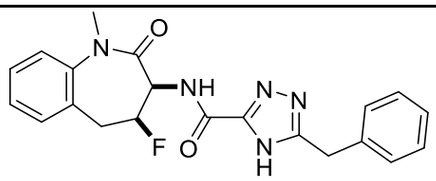
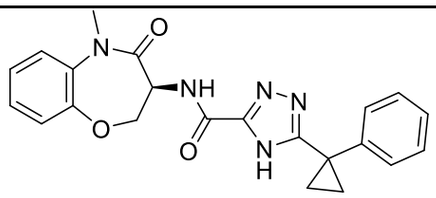
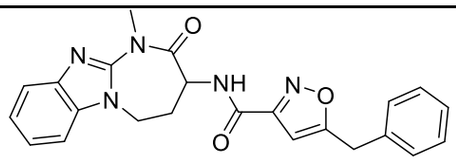
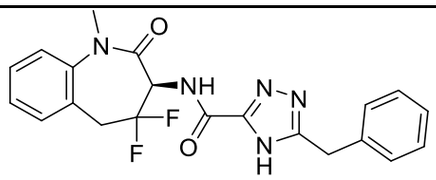
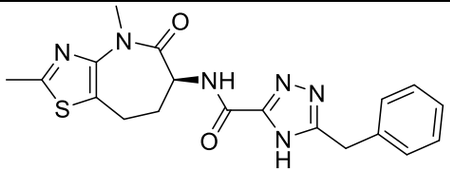
Tabla 1

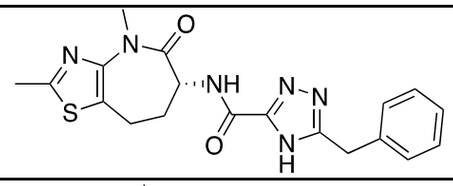
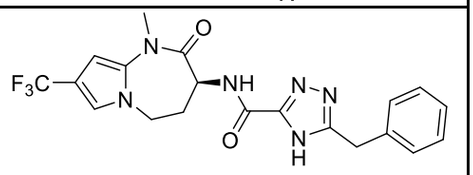
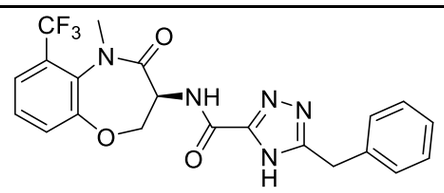
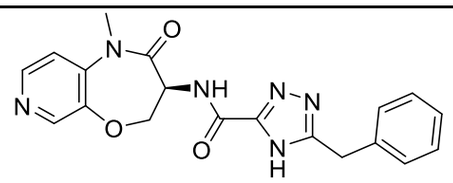
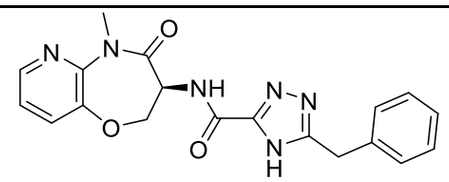
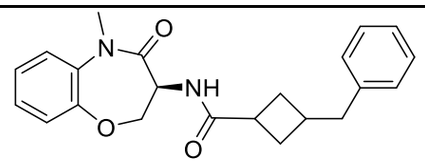
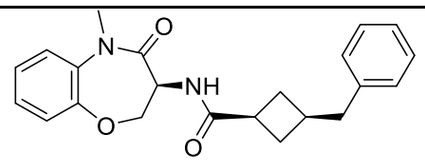
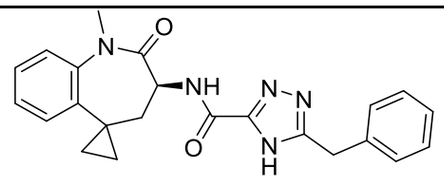
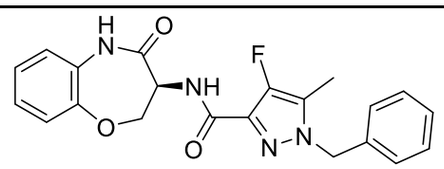
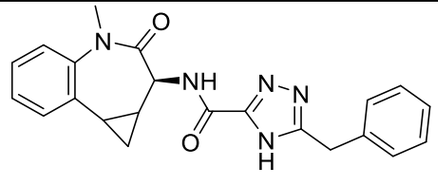
N.º	Estructura
1	
1A	
1B	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
7A	

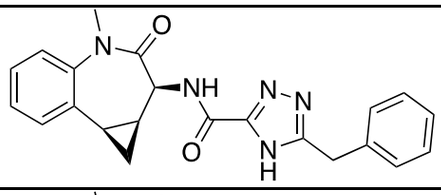
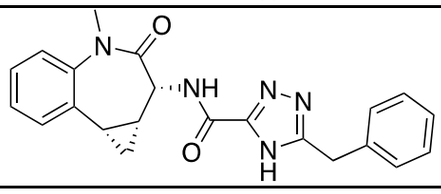
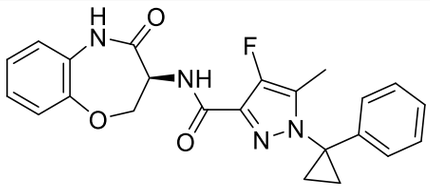
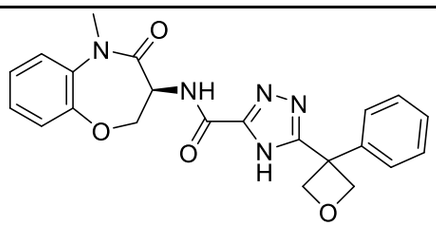
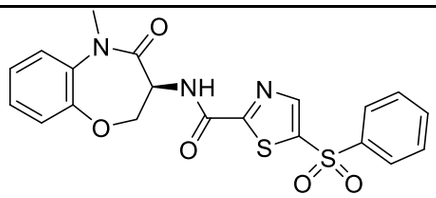
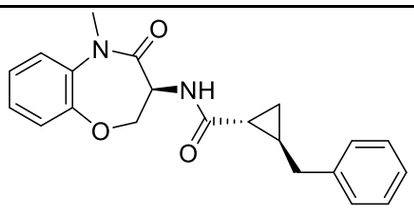
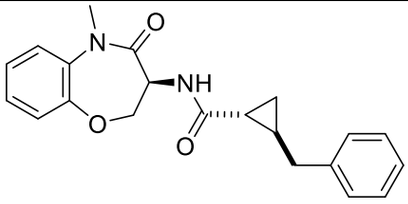
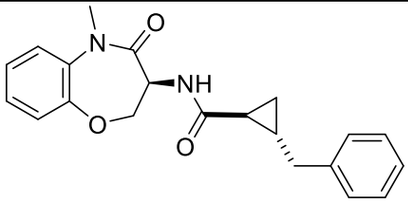
N.º	Estructura
7B	
8	
9	
10	
11	
11A	
11B	
12	
12A	
12B	

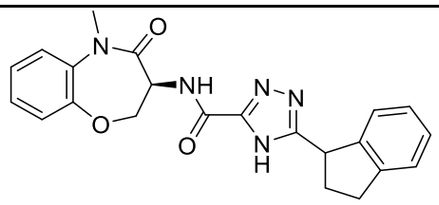
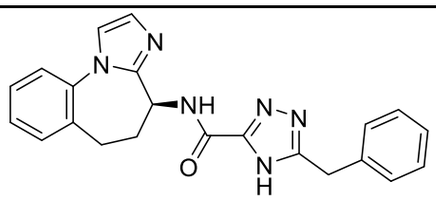
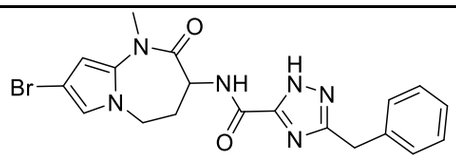
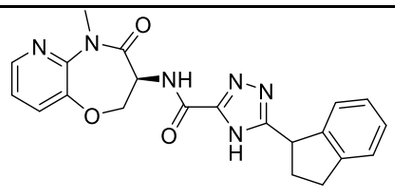
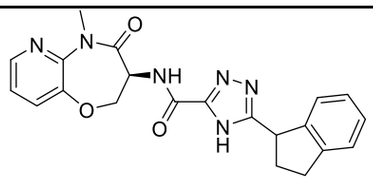
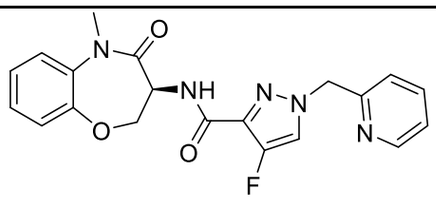
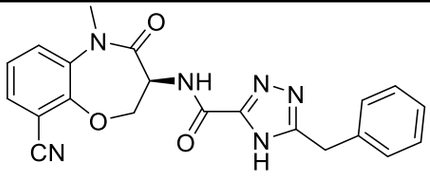
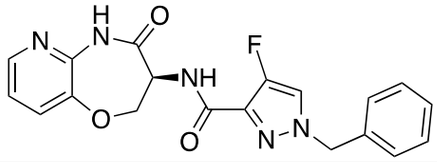
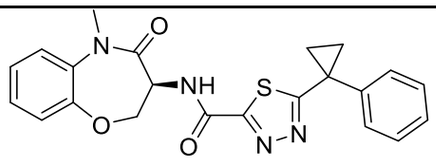
N.º	Estructura
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

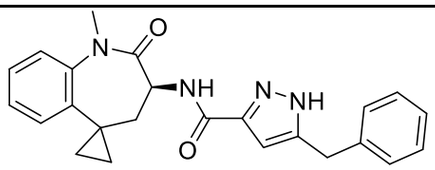
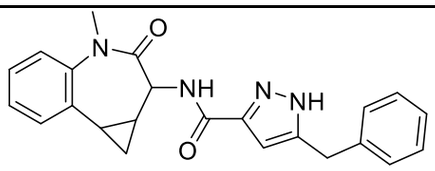
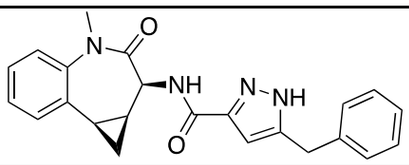
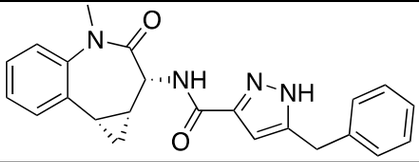
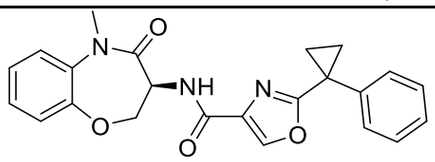
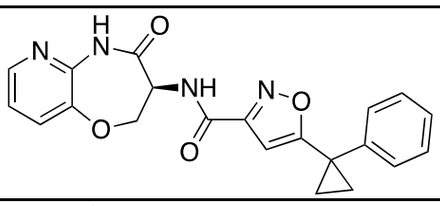
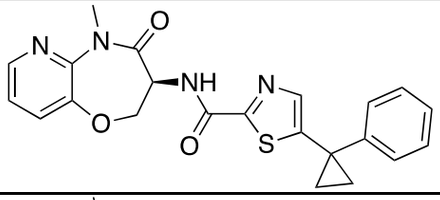
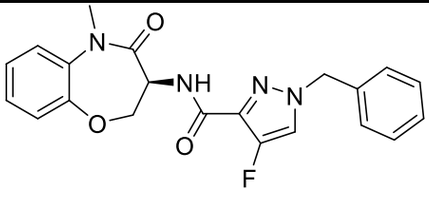
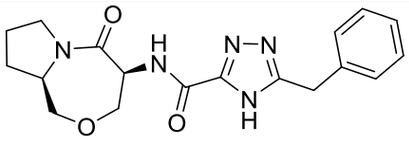
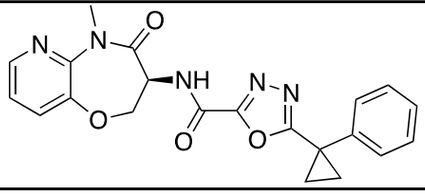
N.º	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

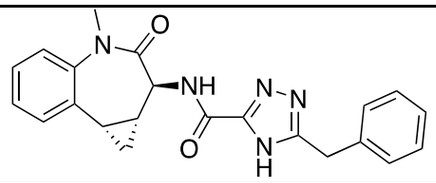
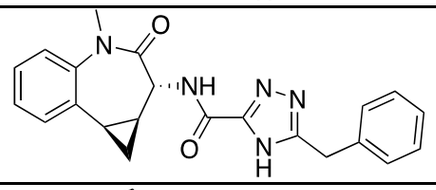
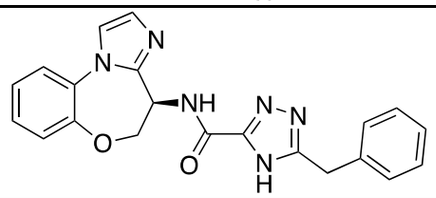
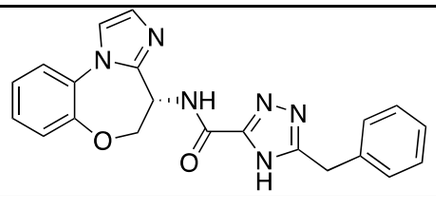
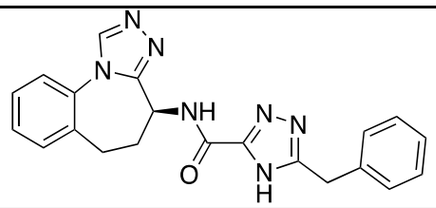
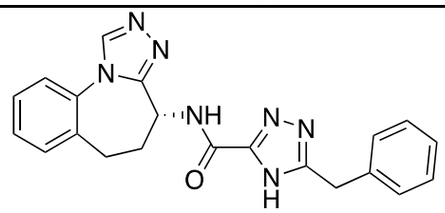
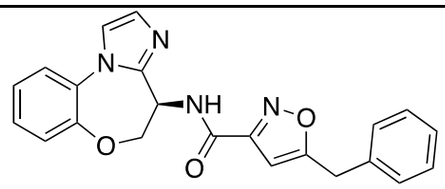
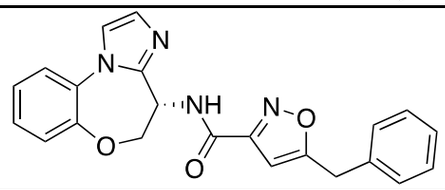
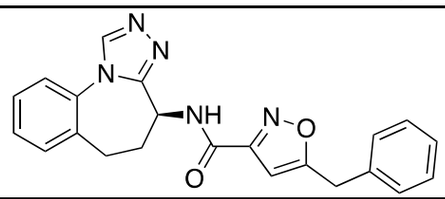
N.º	Estructura
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38A	

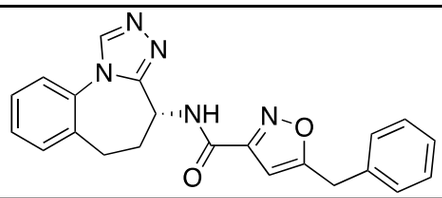
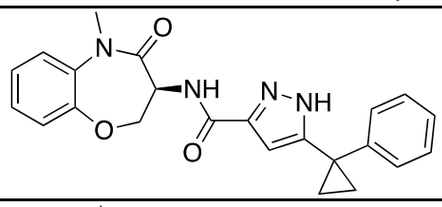
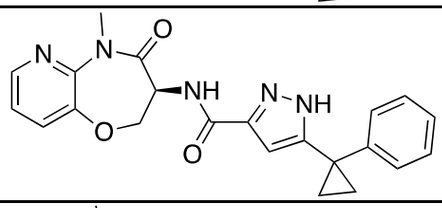
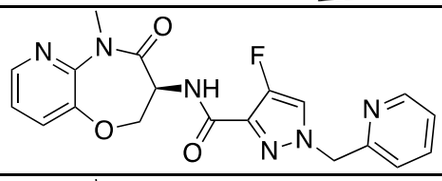
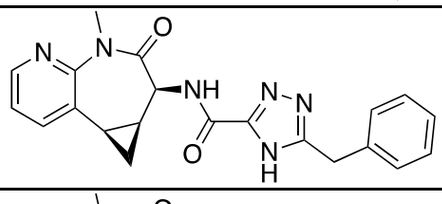
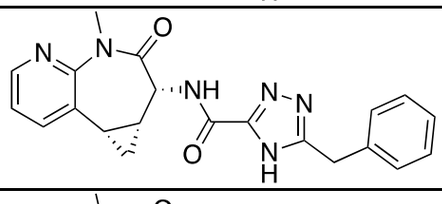
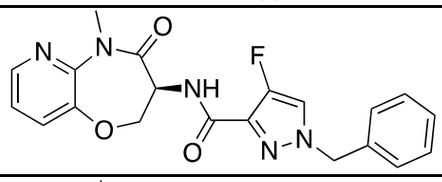
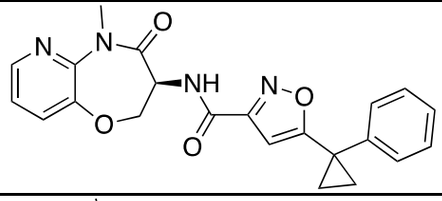
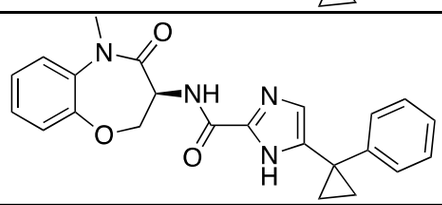
N.º	Estructura
38B	
39	
40	
41	
42	
43	
43A	
44	
45	
46	

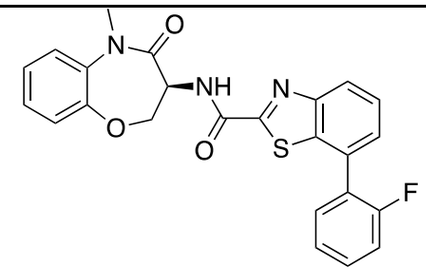
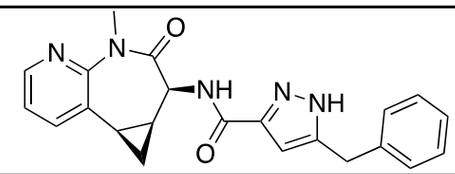
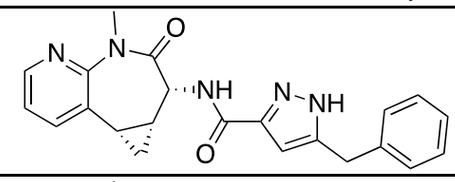
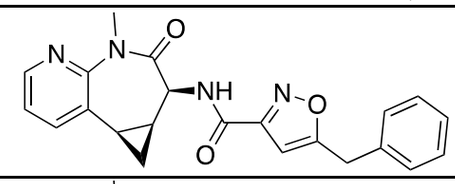
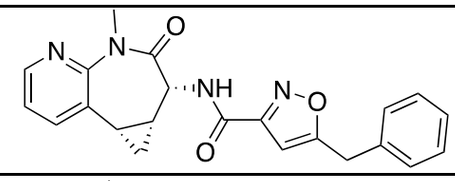
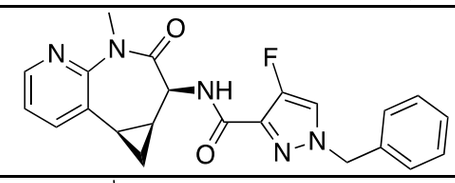
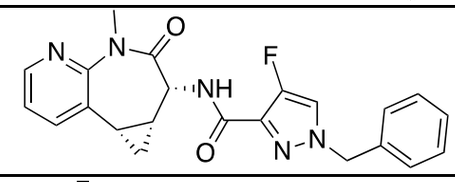
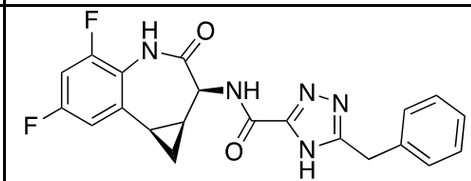
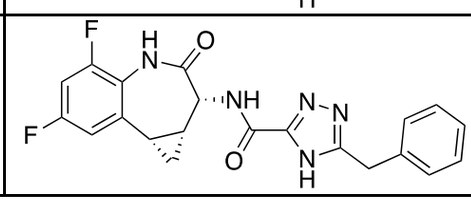
N.º	Estructura
46A	
46B	
47	
48	
49	
50	
50A	 Primer isómero eluido
50B	 Segundo isómero eluido

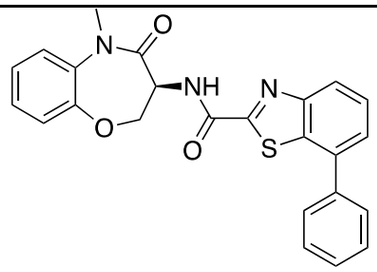
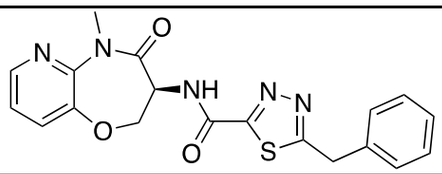
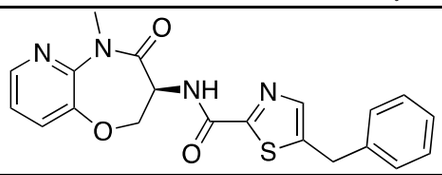
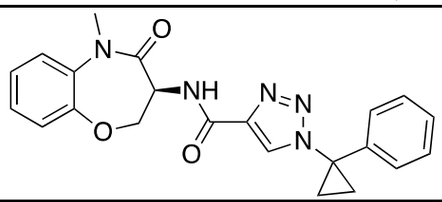
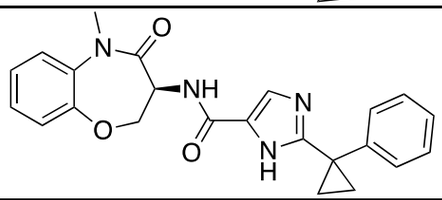
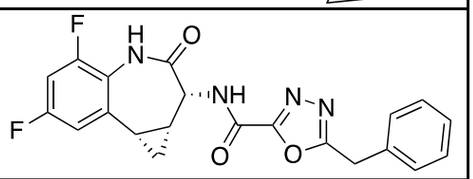
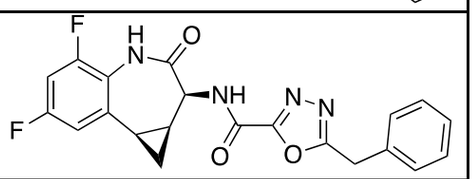
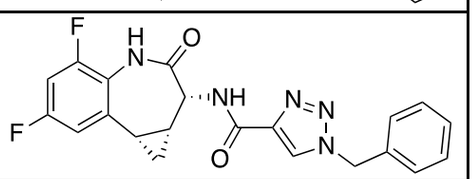
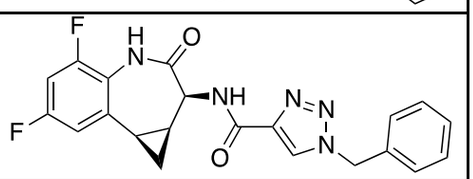
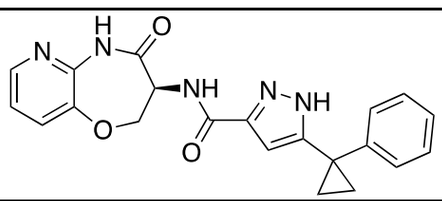
N.º	Estructura
51	
52	
53	
54A	 Diastereómero 1
54B	 Diastereómero 2
55	
56	
57	
58	

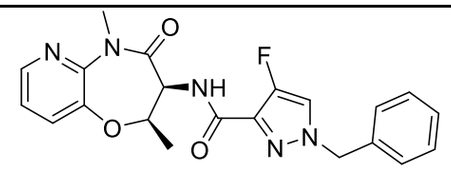
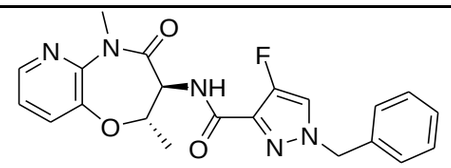
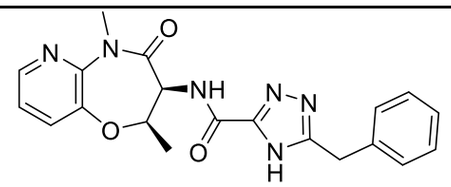
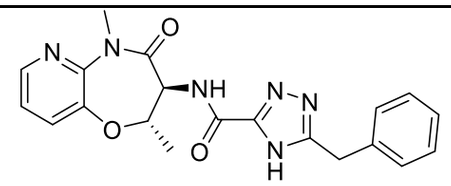
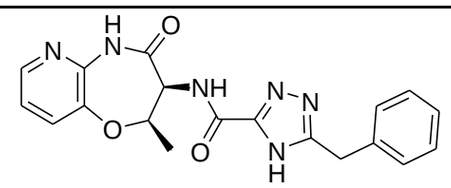
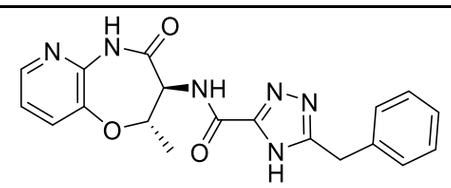
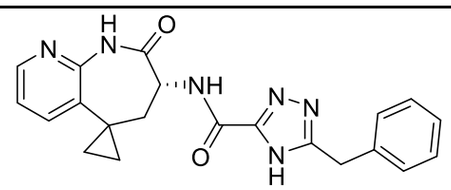
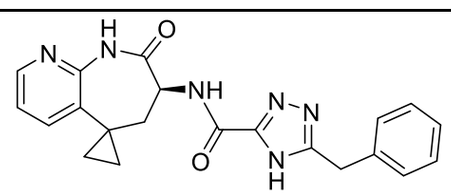
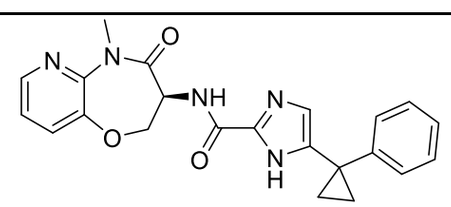
N.º	Estructura
59	
60	
60A	
60B	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

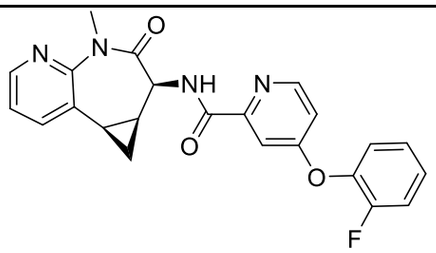
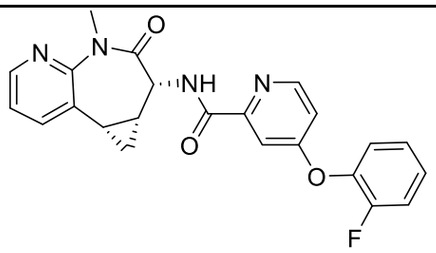
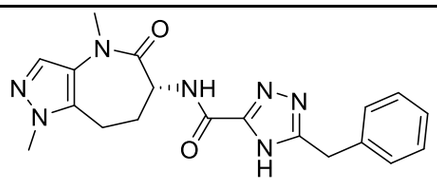
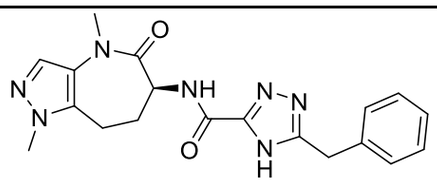
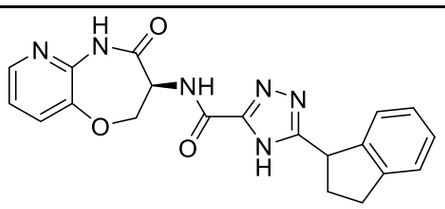
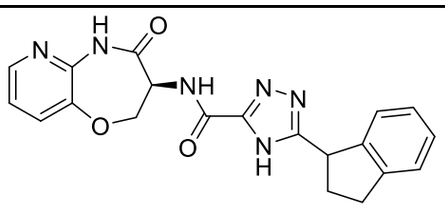
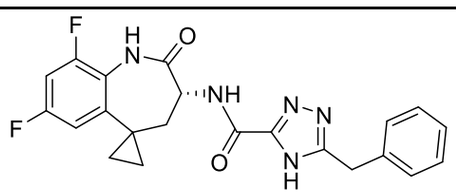
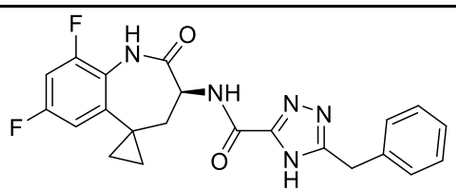
N.º	Estructura
67A	
67B	
68A	
68B	
69A	
69B	
70A	
70B	
71A	

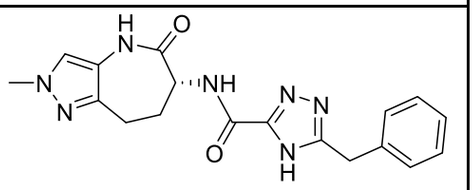
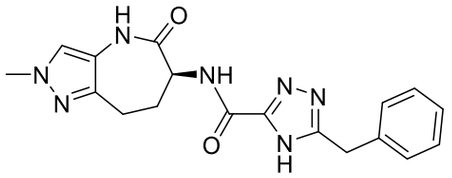
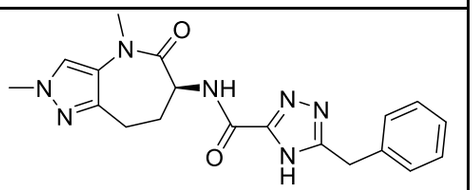
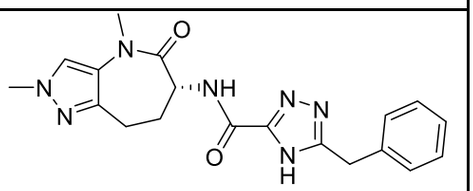
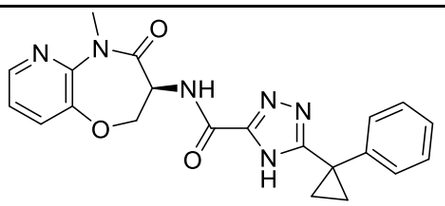
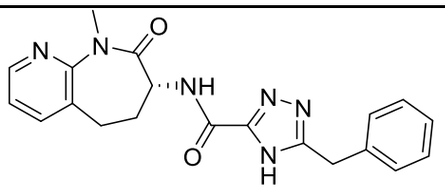
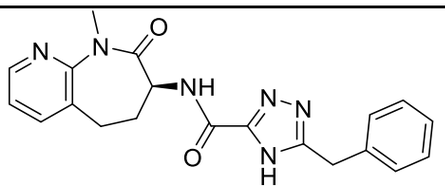
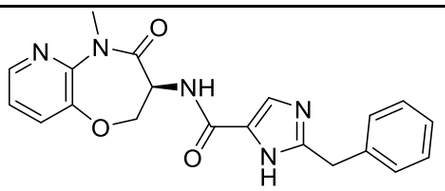
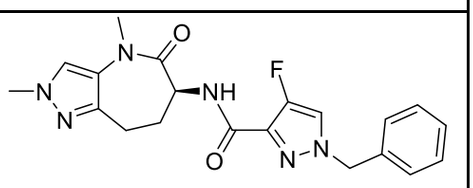
N.º	Estructura
71B	
72	
73	
74	
75A	
75B	
76	
77	
78	

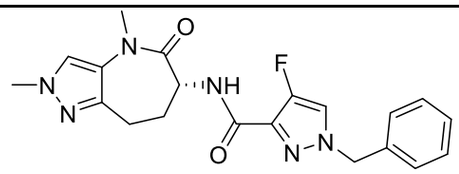
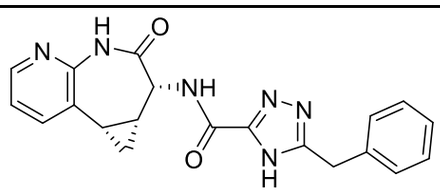
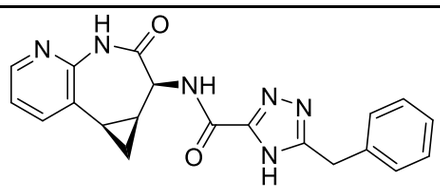
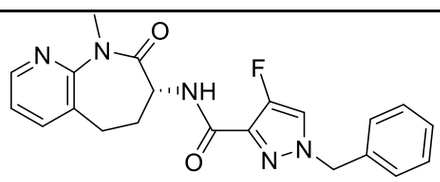
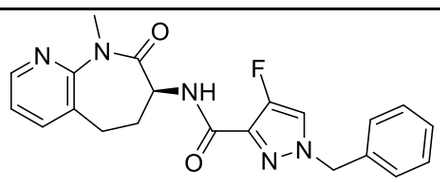
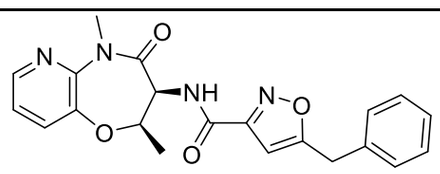
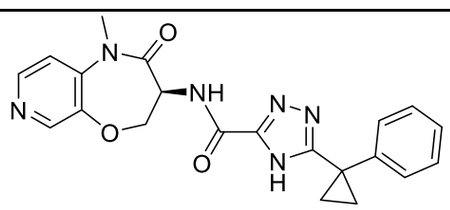
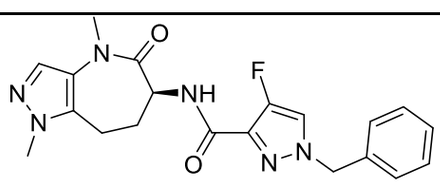
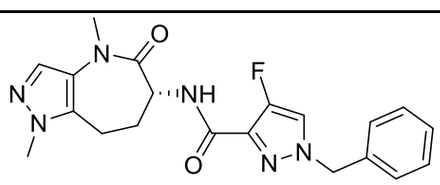
N.º	Estructura
79	
80A	
80B	
81A	
81B	
82A	
82B	
83A	
83B	

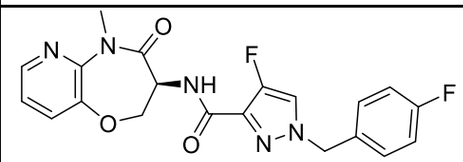
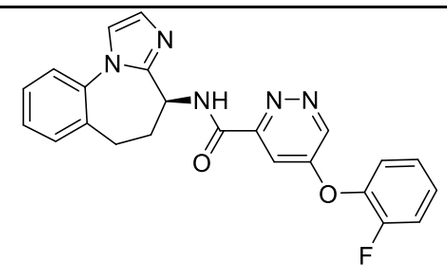
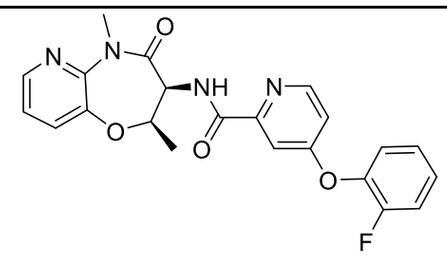
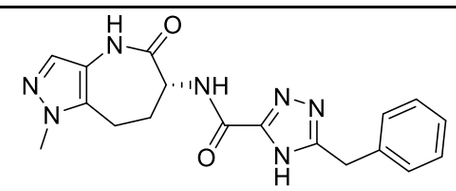
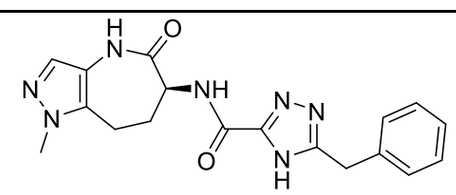
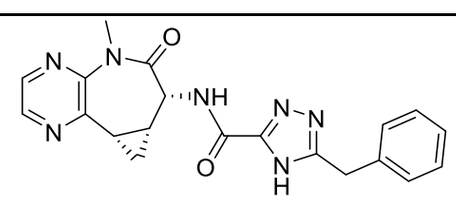
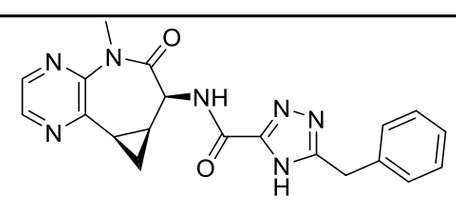
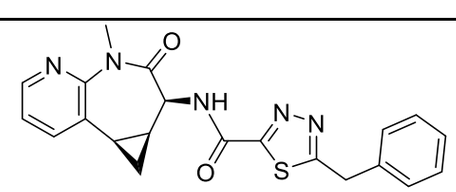
N.º	Estructura
84	
85	
86	
87	
88	
89A	
89B	
90A	
90B	
91	

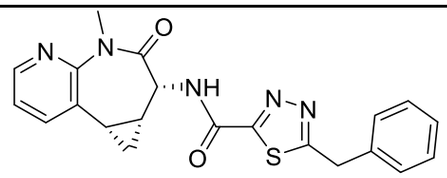
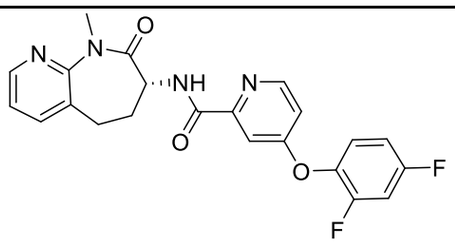
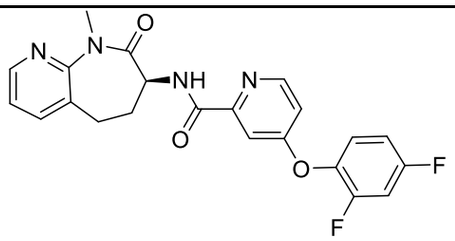
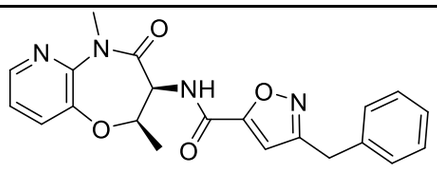
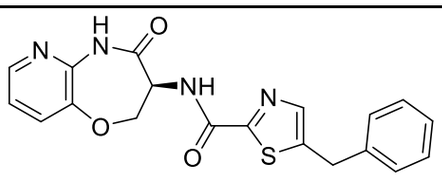
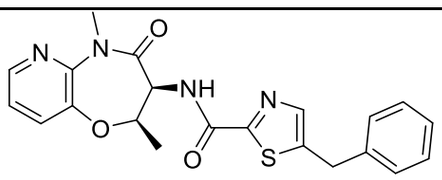
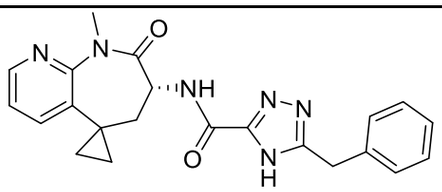
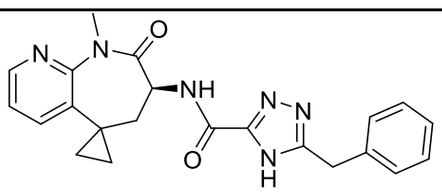
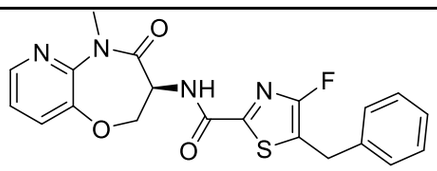
N.º	Estructura
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98A	
98B	
99	

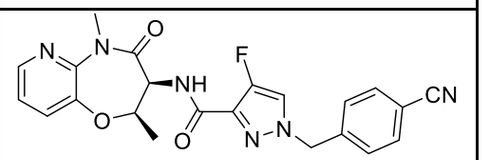
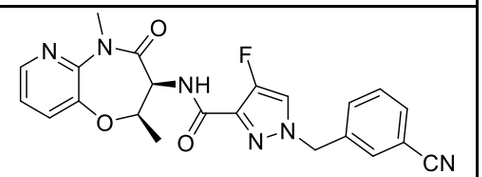
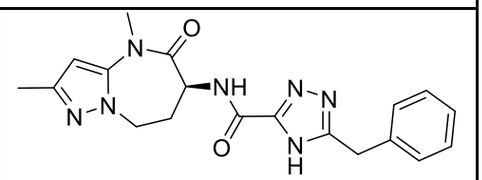
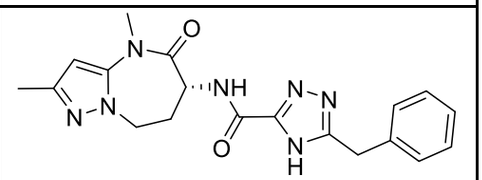
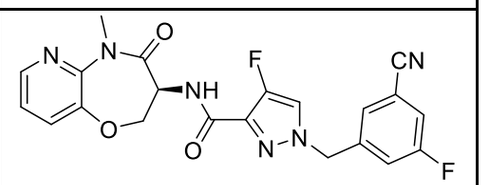
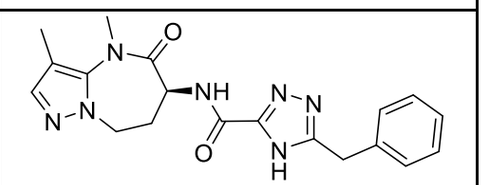
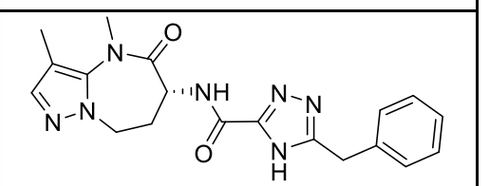
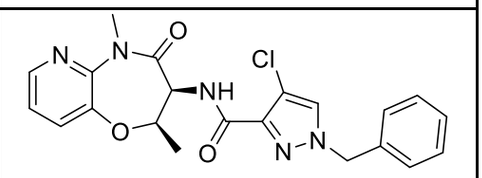
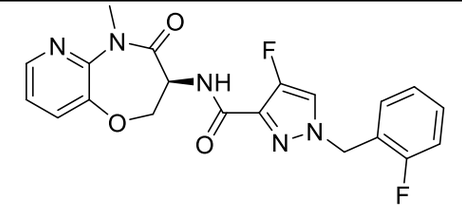
N.º	Estructura
100A	
100B	
101A	
101B	
102A	 Primer isómero eluido
102B	 Segundo isómero eluido
103A	
103B	

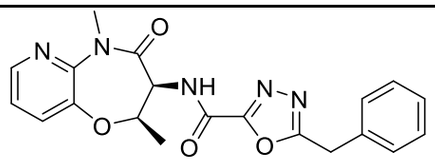
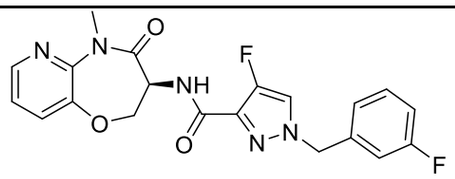
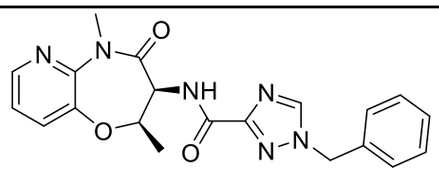
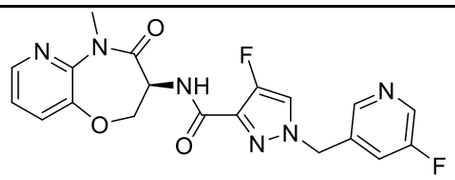
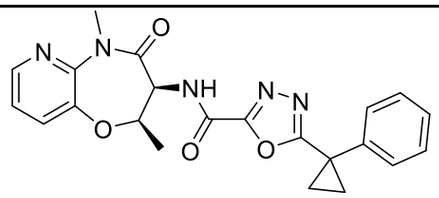
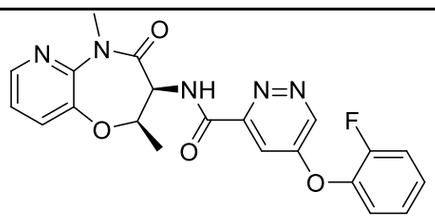
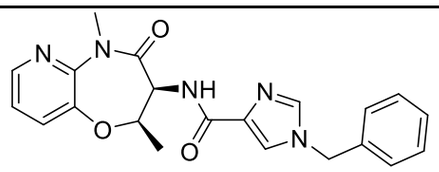
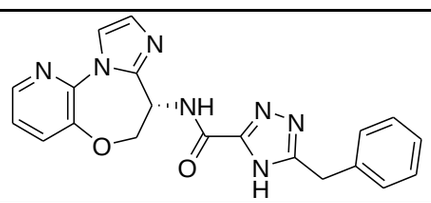
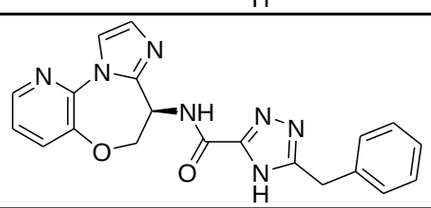
N.º	Estructura
104A	
104B	
105A	
105B	
106	
107A	
107B	
108	
109A	

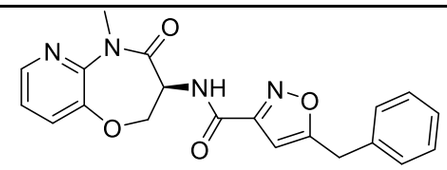
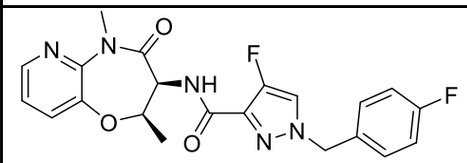
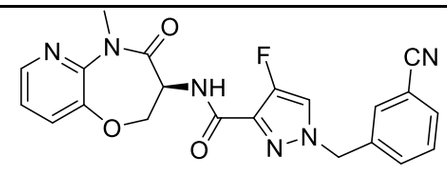
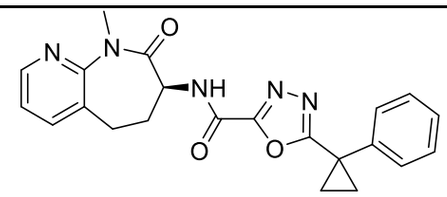
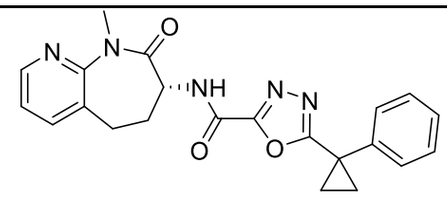
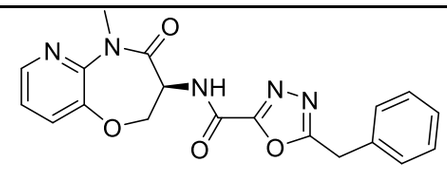
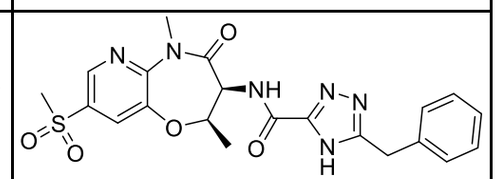
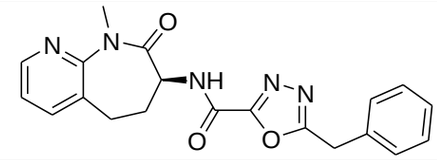
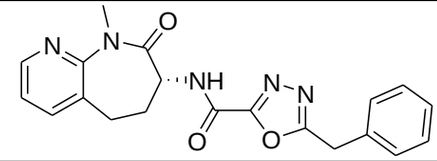
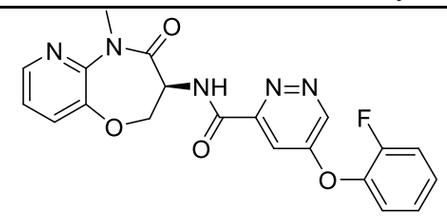
N.º	Estructura
109B	
110A	
110B	
111A	
111B	
112	
113	
114A	
114B	

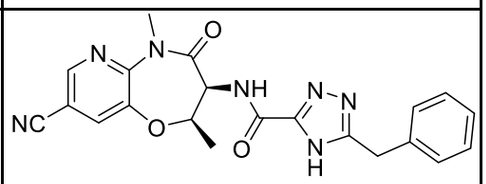
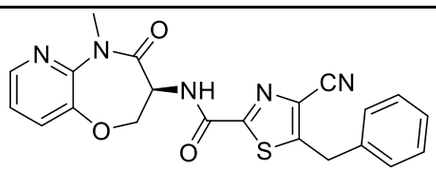
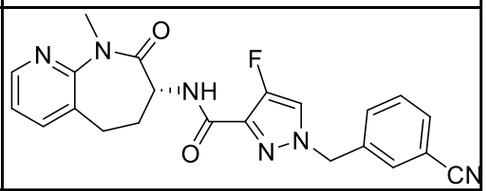
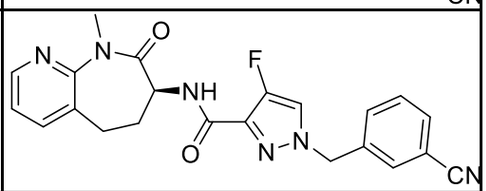
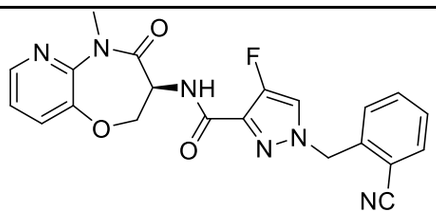
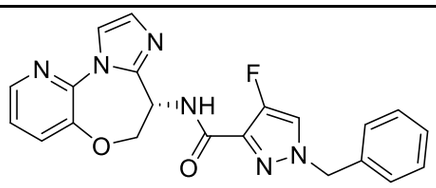
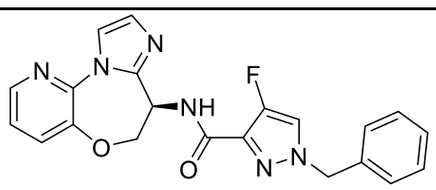
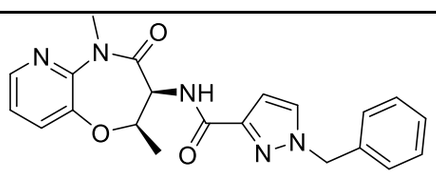
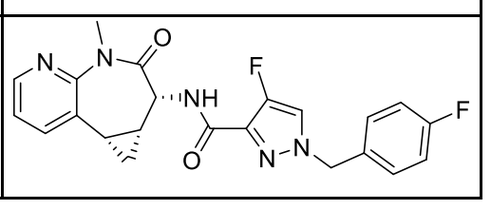
N.º	Estructura
115	
116	
117	
118A	
118B	
119A	
119B	
120A	

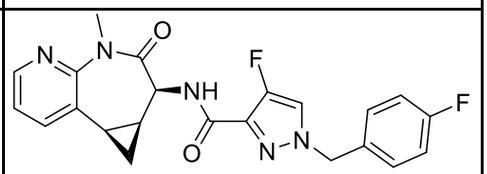
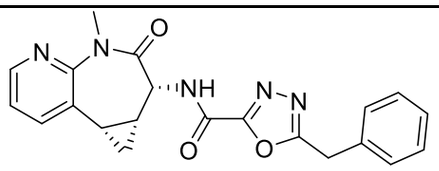
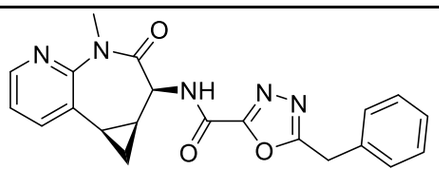
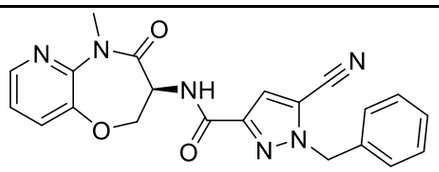
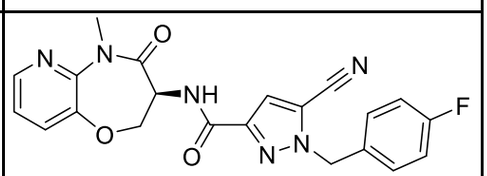
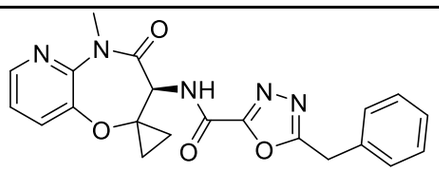
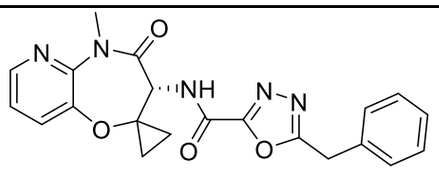
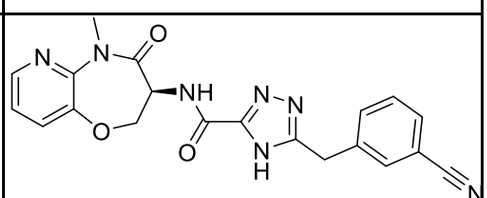
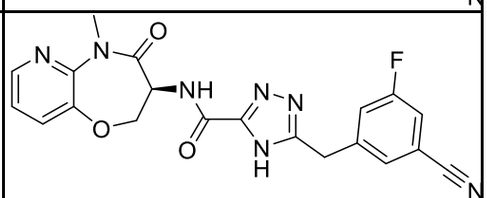
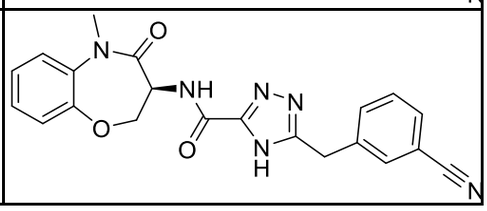
N.º	Estructura
120B	
121A	
121B	
122	
123	
124	
125A	
125B	
126	

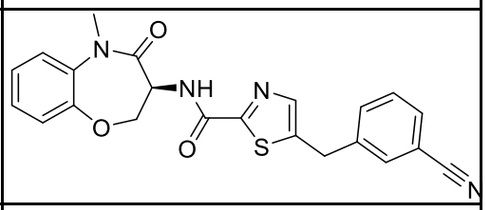
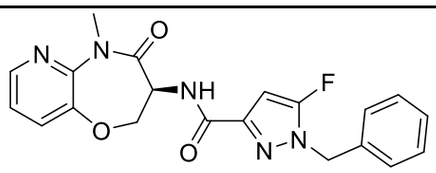
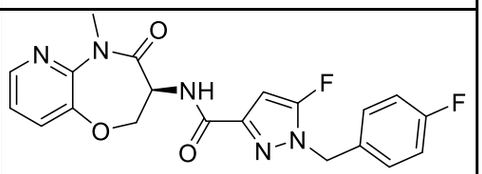
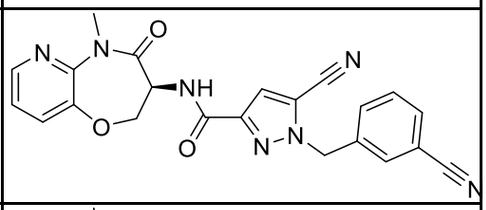
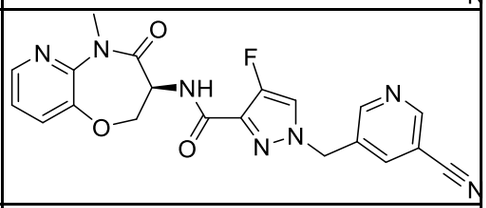
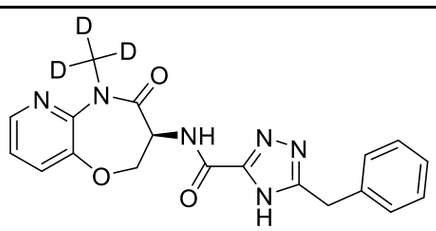
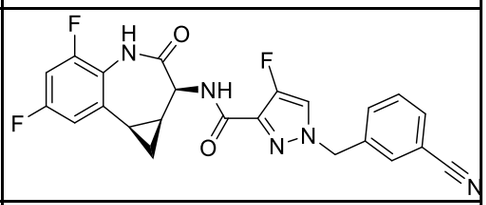
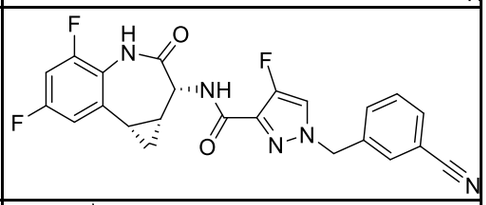
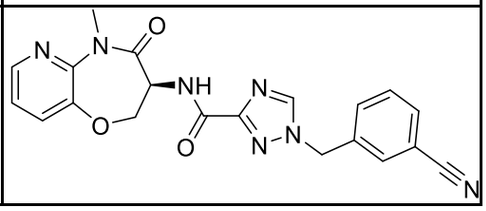
N.º	Estructura
127	
128	
129A	
129B	
130	
131A	
131B	
132	
133	

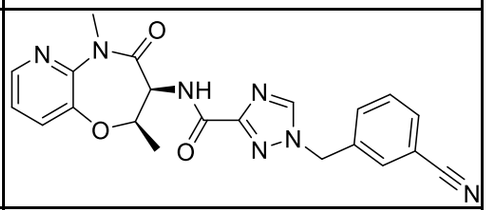
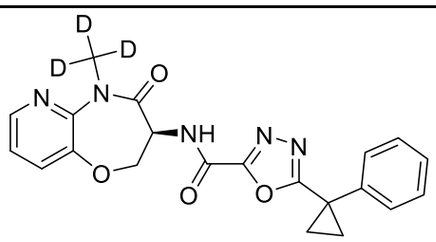
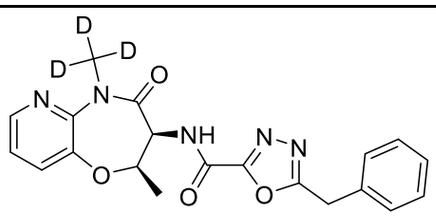
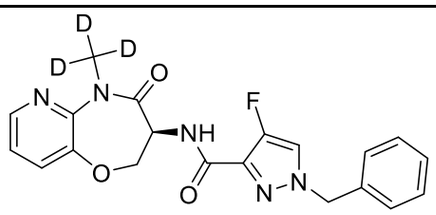
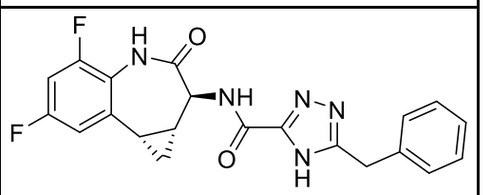
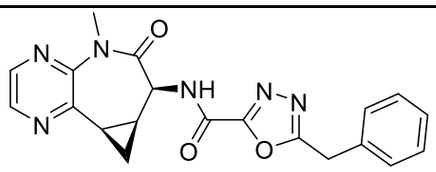
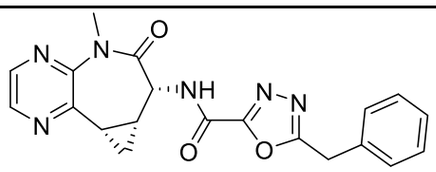
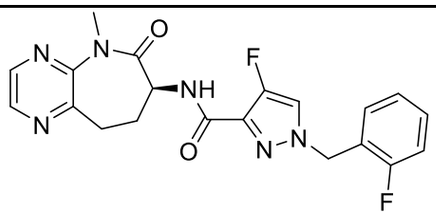
N.º	Estructura
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141A	
141B	

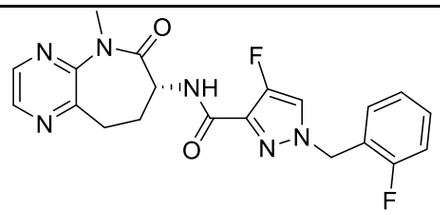
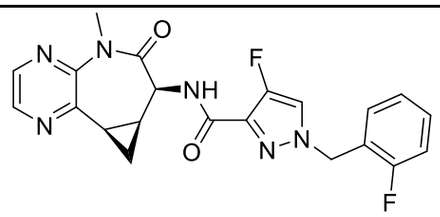
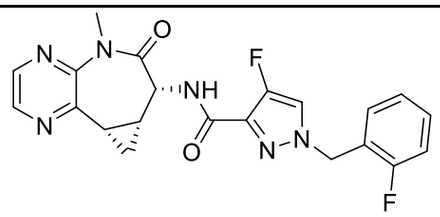
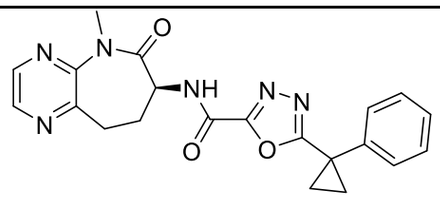
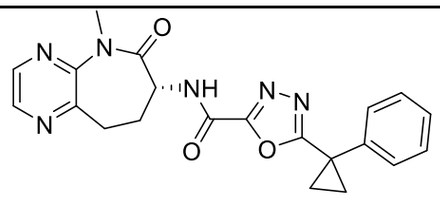
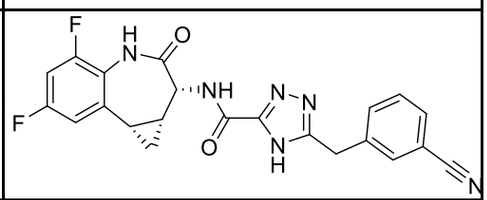
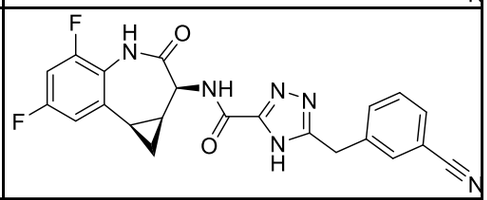
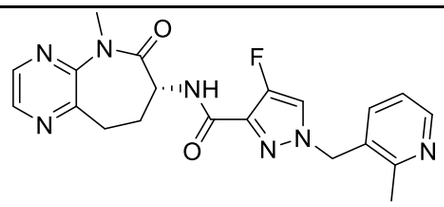
N.º	Estructura
142	
143	
144	
145A	
145B	
146	
147	
148A	
148B	
149	

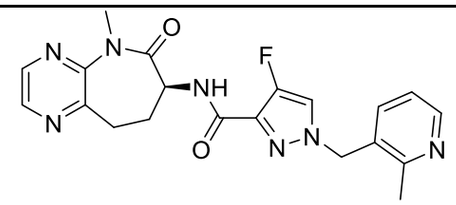
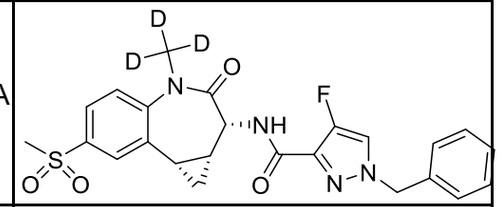
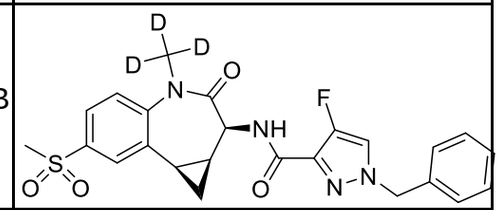
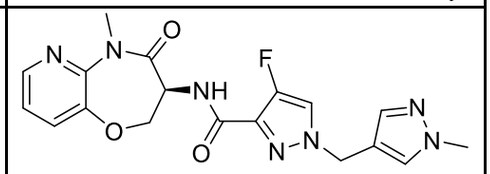
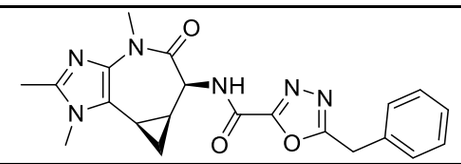
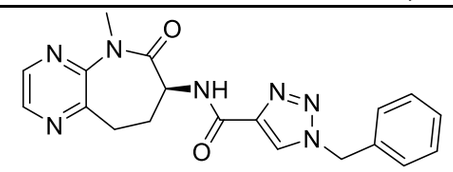
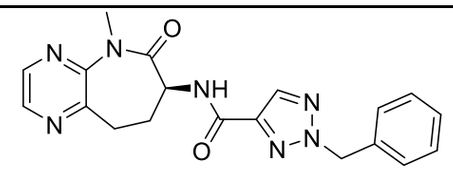
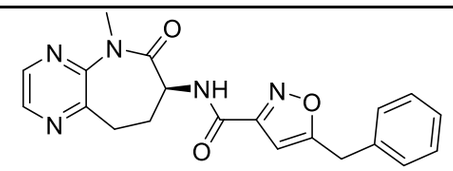
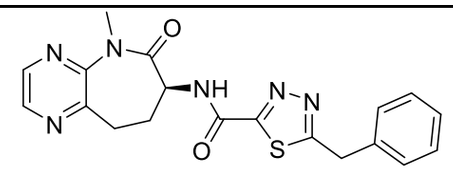
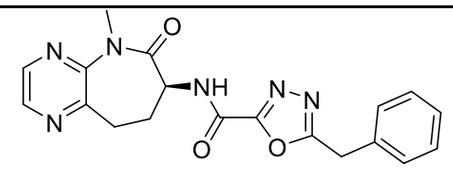
N.º	Estructura
150	
151	
152A	
152B	
153	
154A	
154B	
155	
156A	

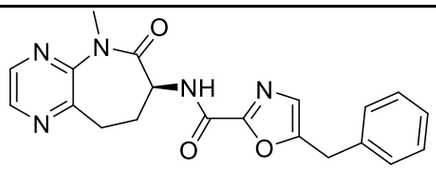
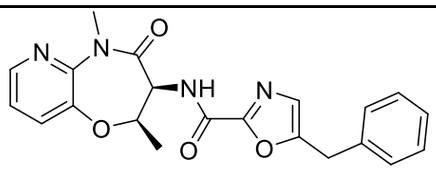
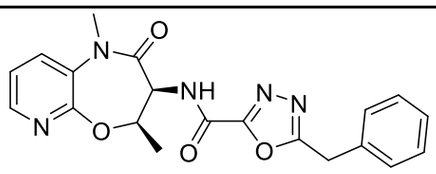
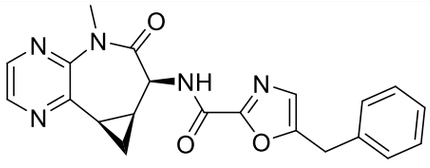
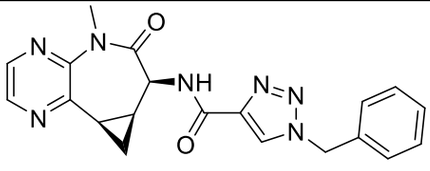
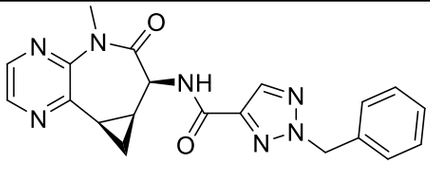
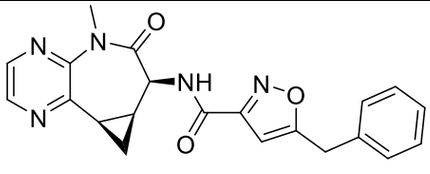
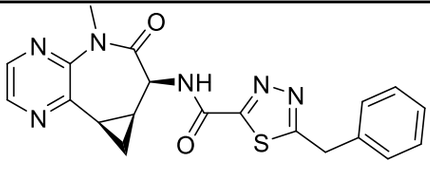
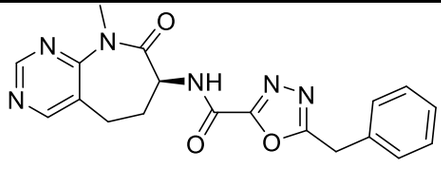
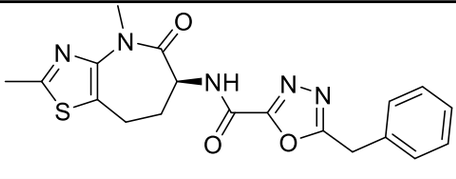
N.º	Estructura
156B	
157A	
157B	
158	
159	
160A	
160B	
161	
162	
163	

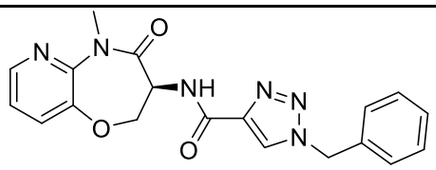
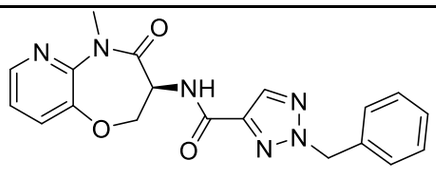
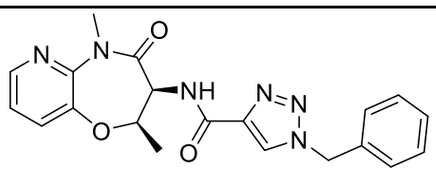
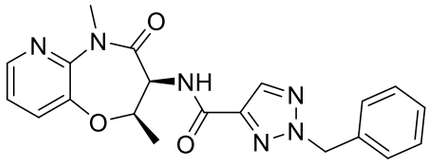
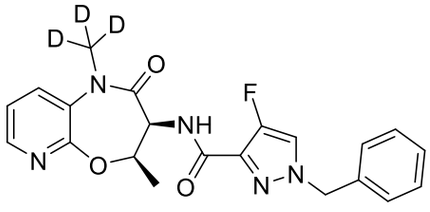
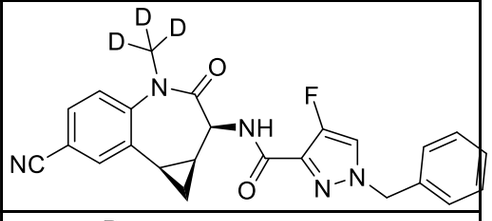
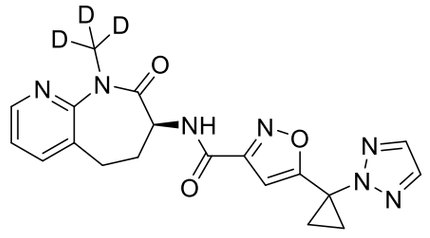
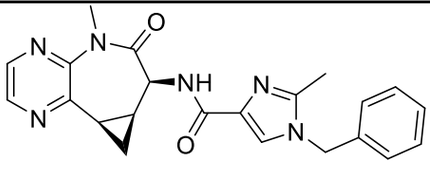
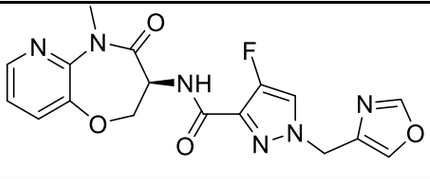
N.º	Estructura
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170A	
170B	
171	

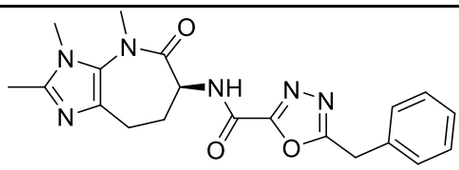
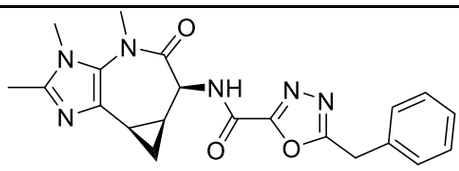
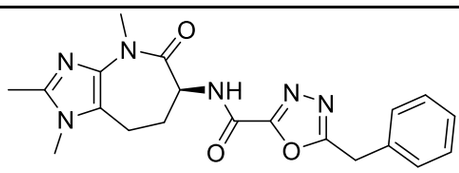
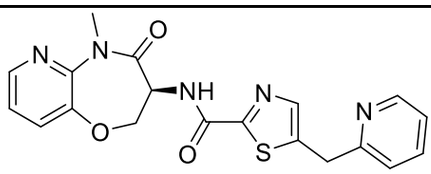
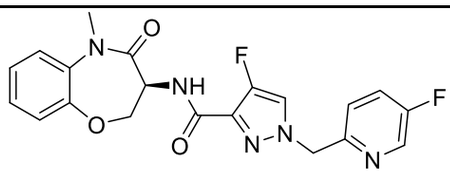
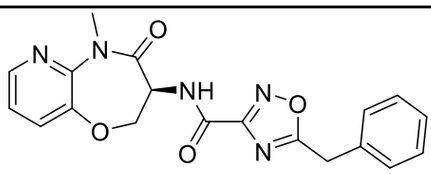
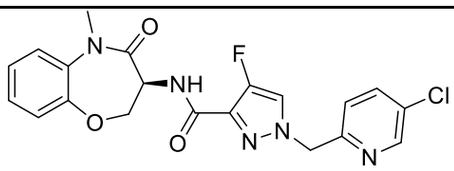
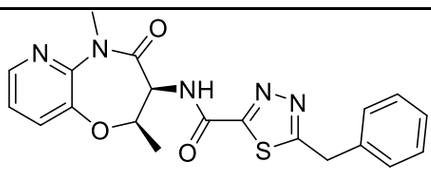
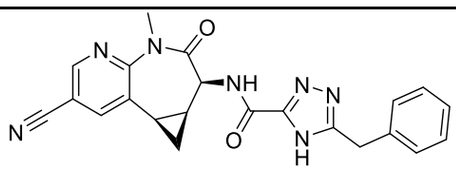
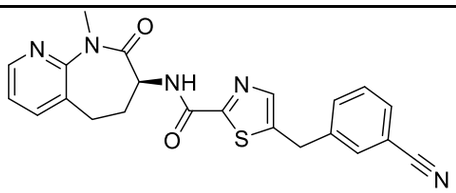
N.º	Estructura
172	
173	
174	
175	
176	
177A	
177B	
178A	

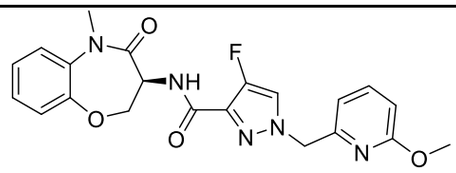
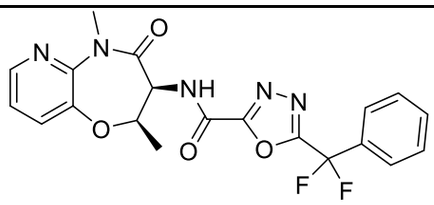
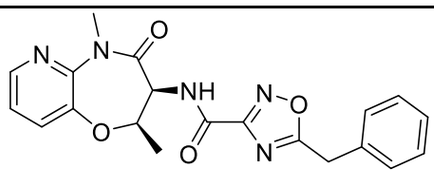
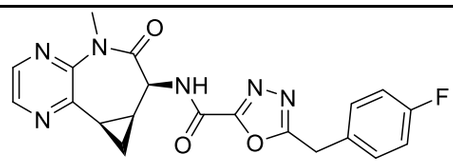
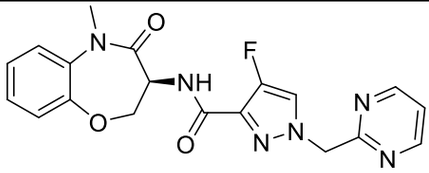
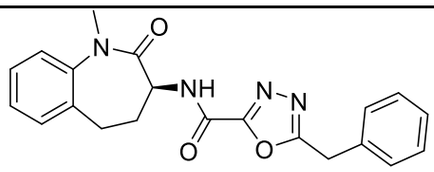
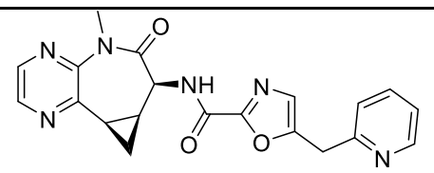
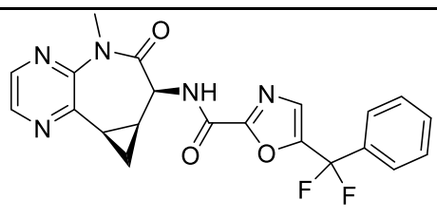
N.º	Estructura
178B	
179A	
179B	
180A	
180B	
181A	
181B	
182A	

N.º	Estructura
182B	
183A	
183B	
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	

N.º	Estructura
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	

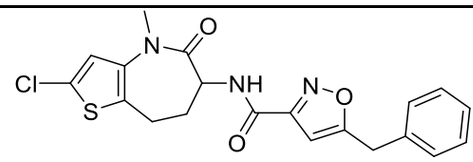
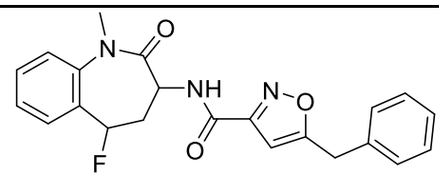
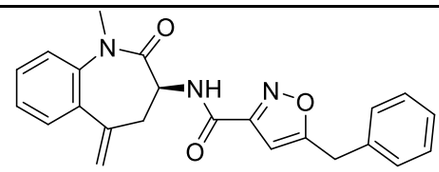
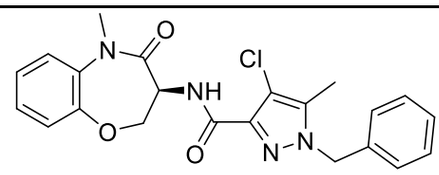
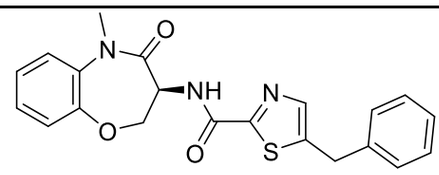
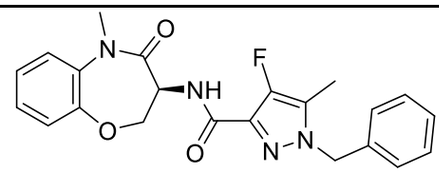
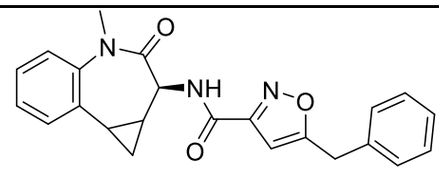
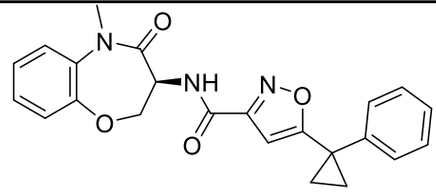
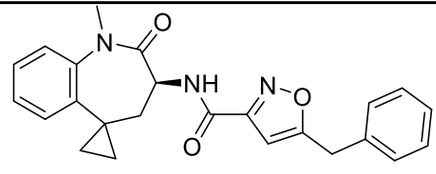
N.º	Estructura
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

N.º	Estructura
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	

N.º	Estructura
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

5

Tabla 2

N.º	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

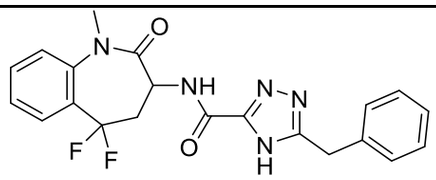
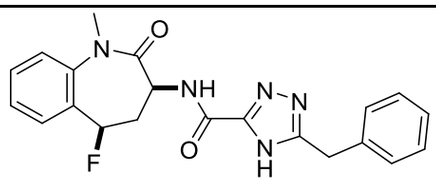
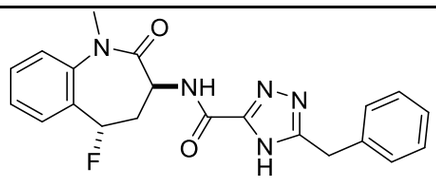
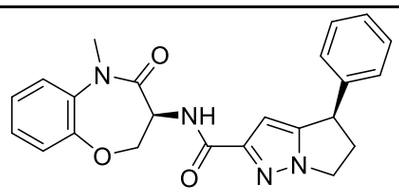
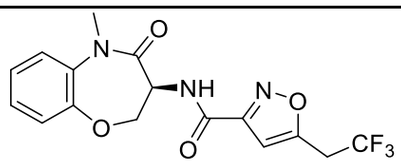
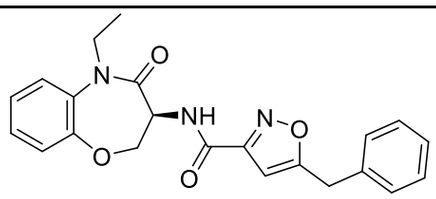
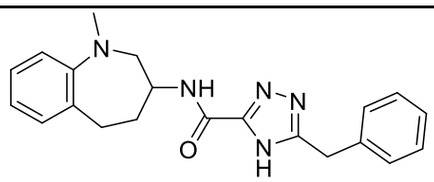
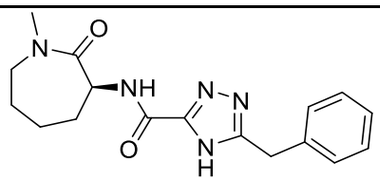
N.º	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	
19	
20	
23	

Tabla 3

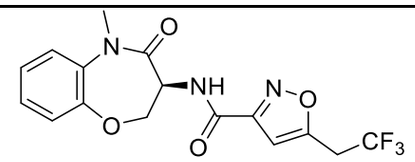
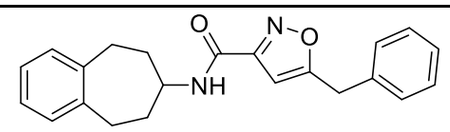
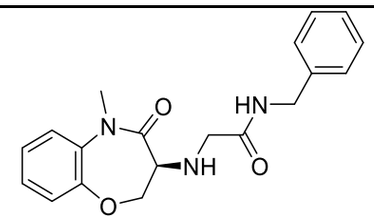
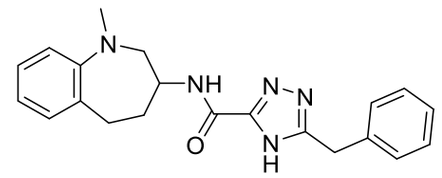
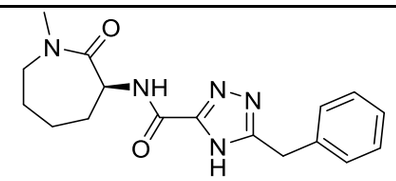
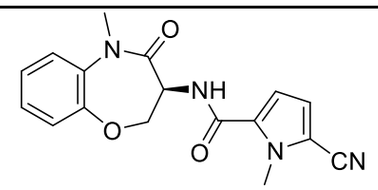
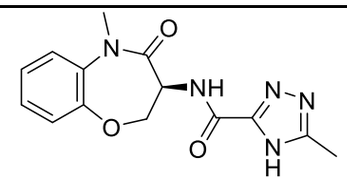
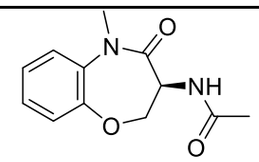
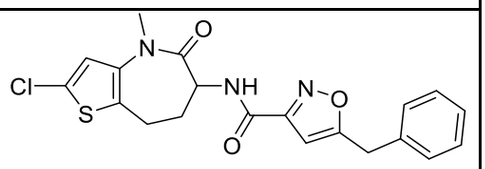
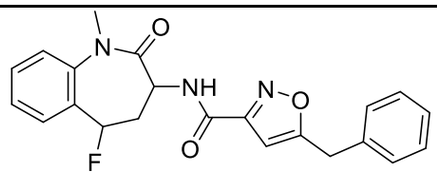
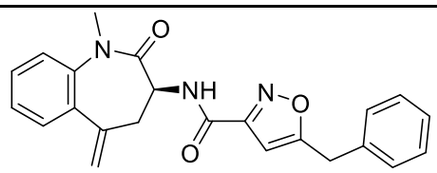
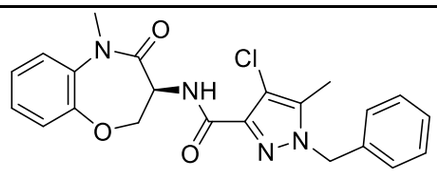
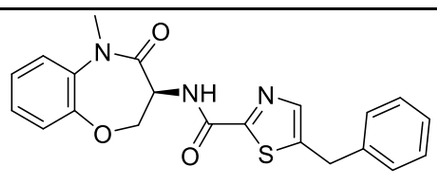
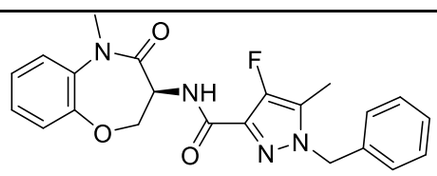
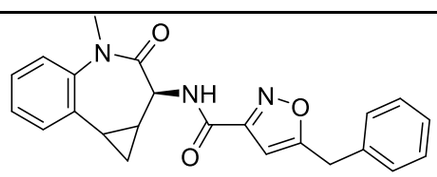
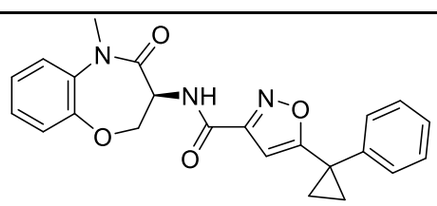
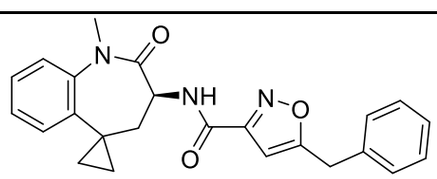
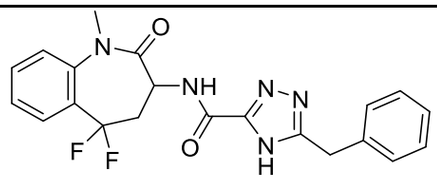
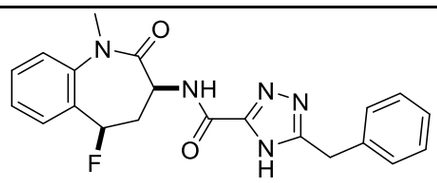
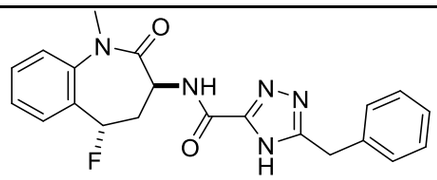
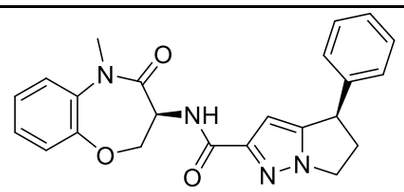
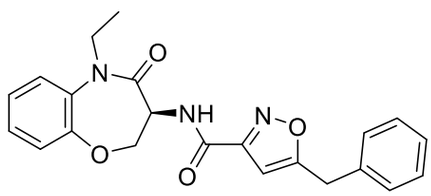
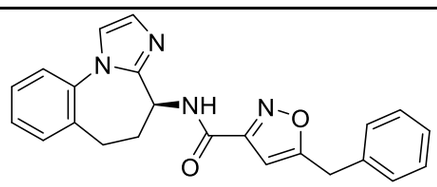
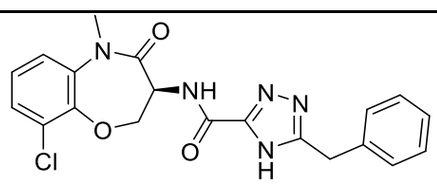
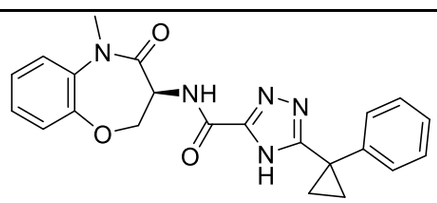
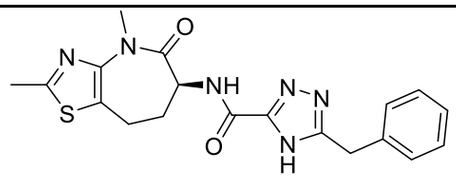
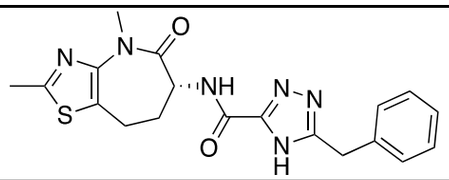
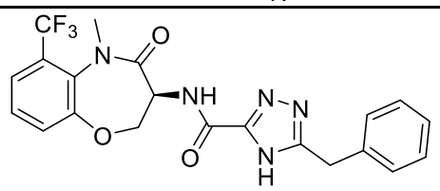
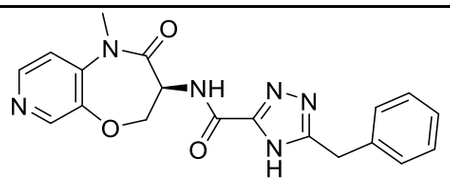
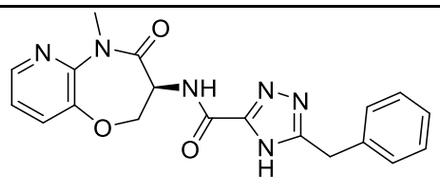
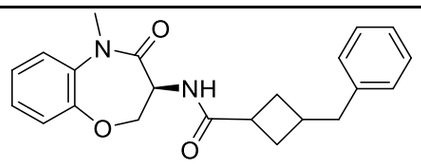
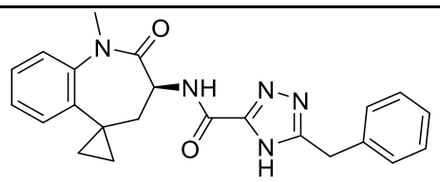
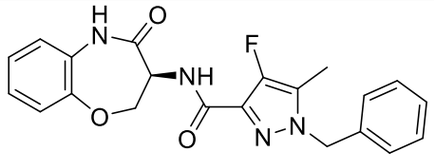
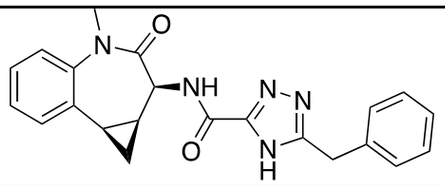
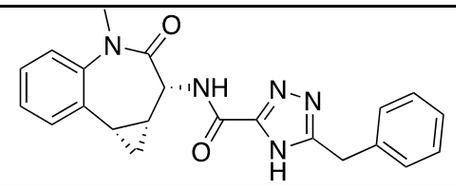
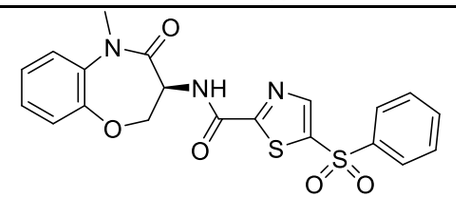
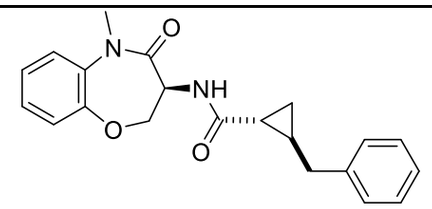
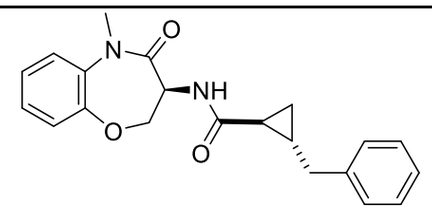
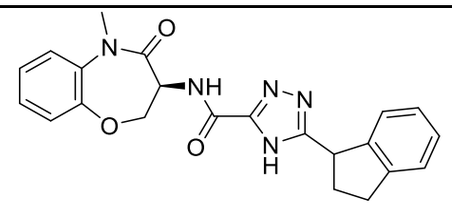
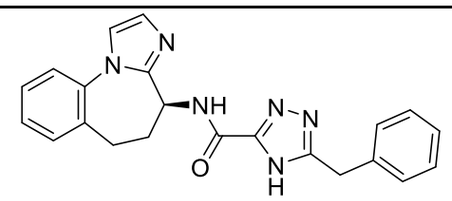
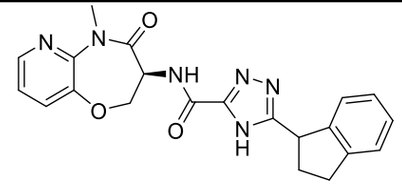
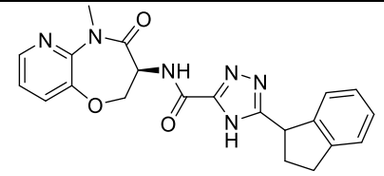
N.º	Estructura
14	
15	
18	
20	
23	
24	
25	
26	

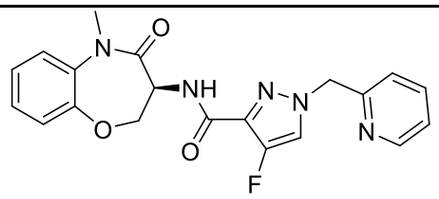
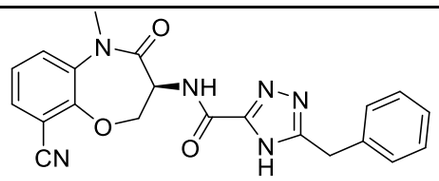
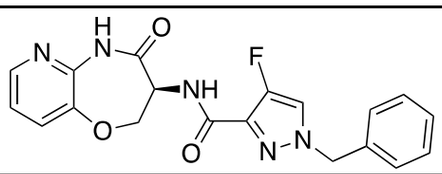
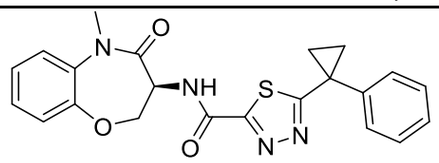
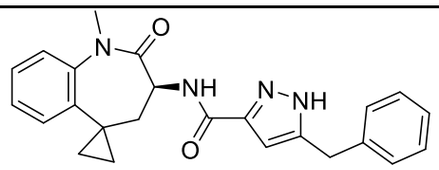
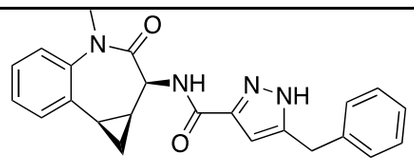
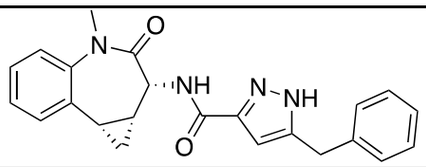
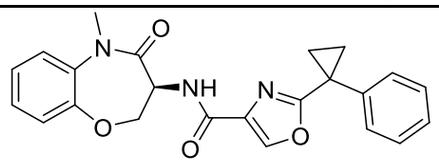
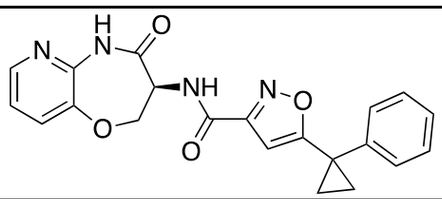
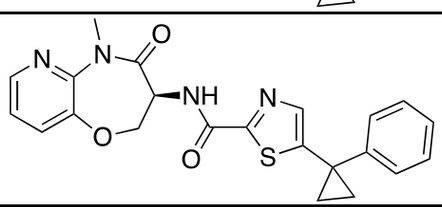
Tabla 4

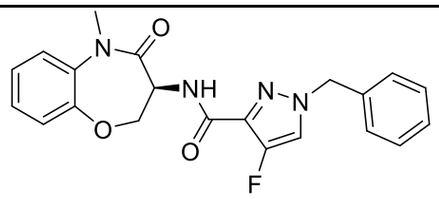
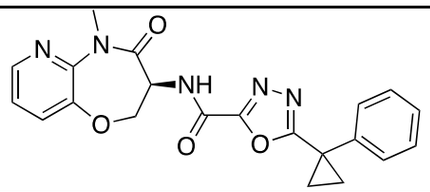
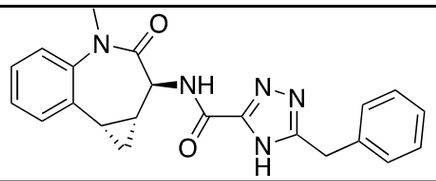
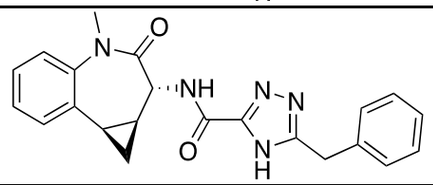
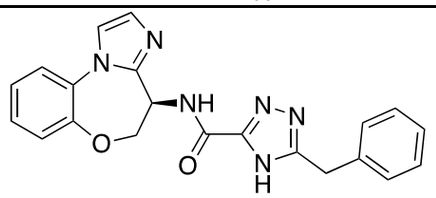
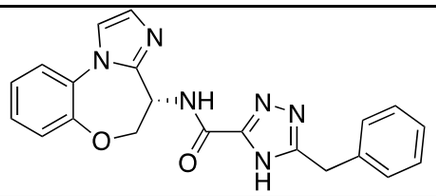
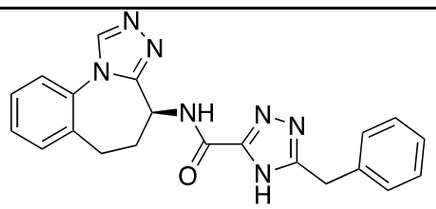
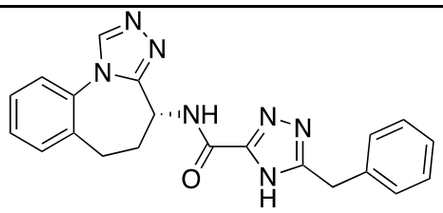
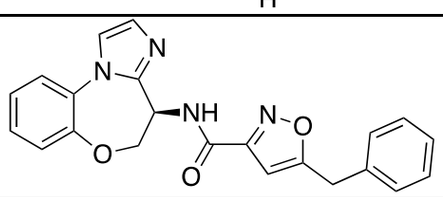
N.º	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

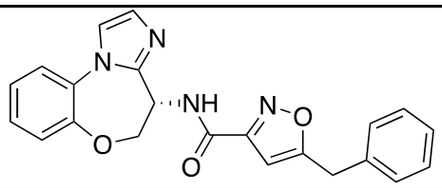
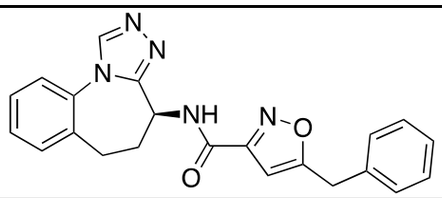
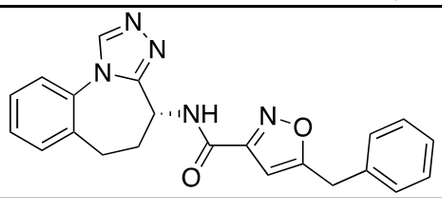
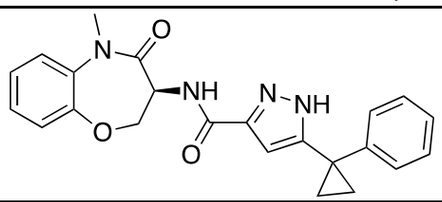
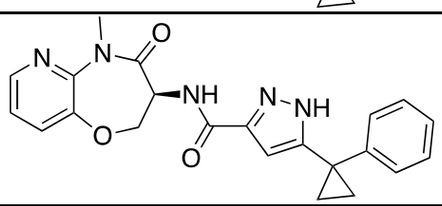
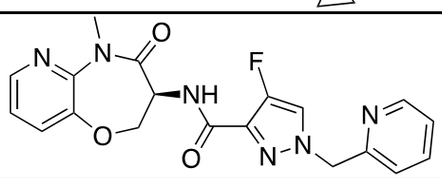
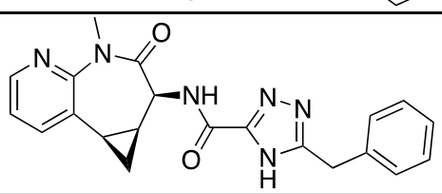
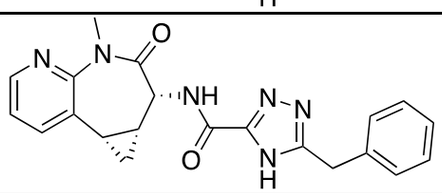
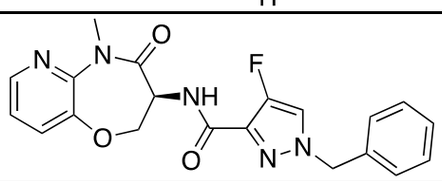
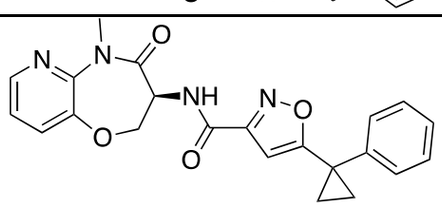
N.º	Estructura
10	
11	
12	
13	
19	
30	
32	
35	

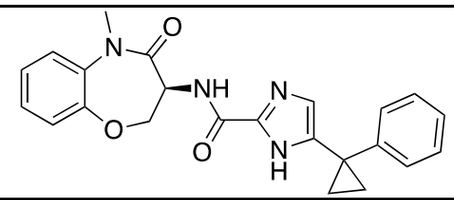
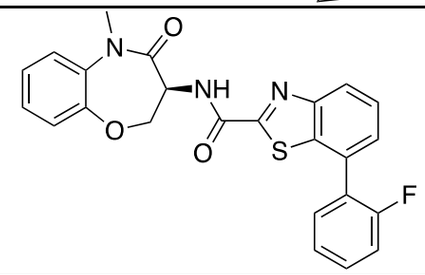
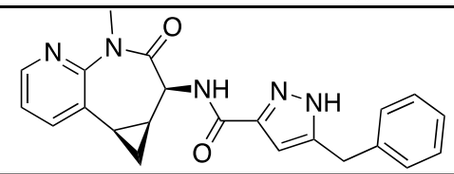
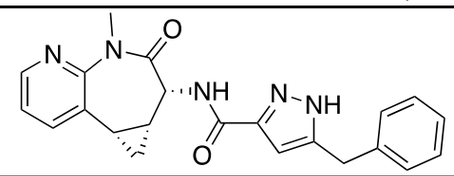
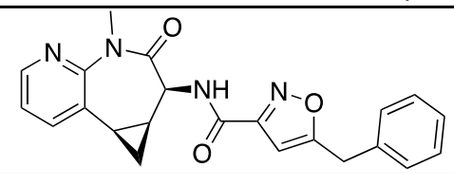
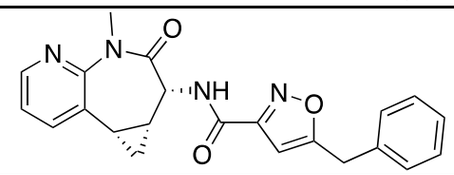
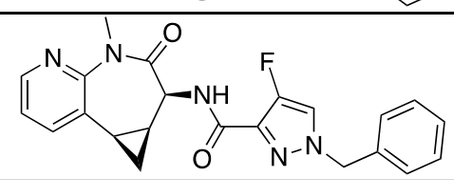
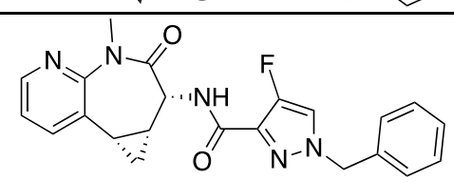
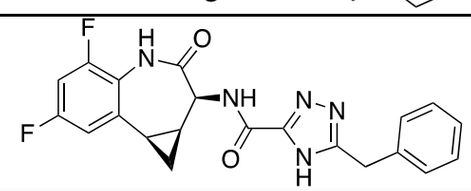
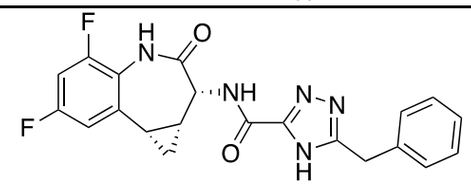
N.º	Estructura
38A	
38B	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46A	

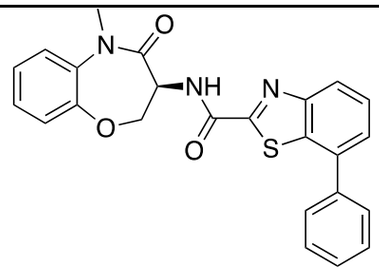
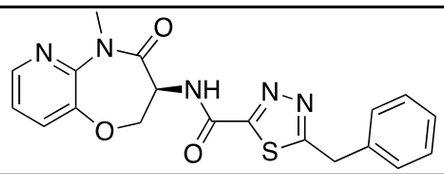
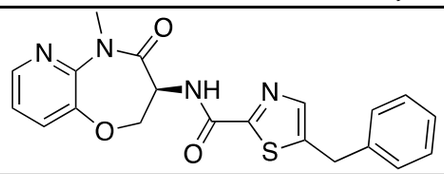
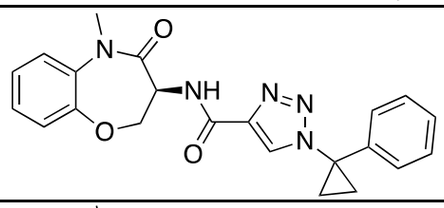
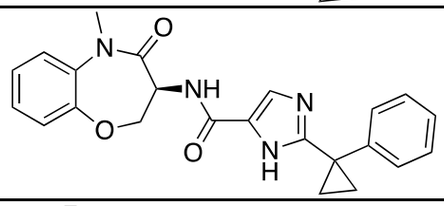
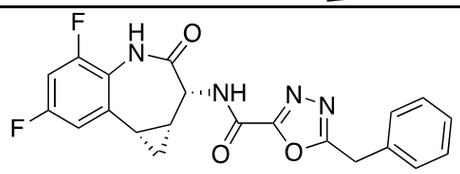
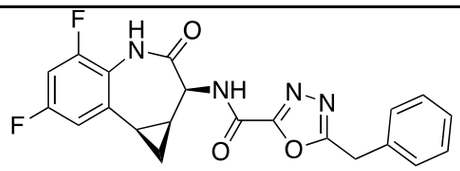
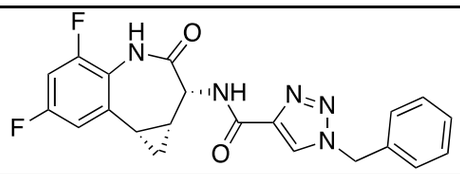
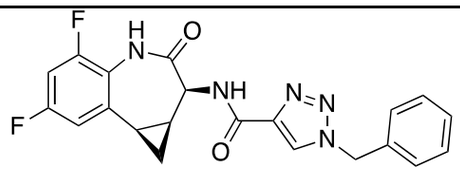
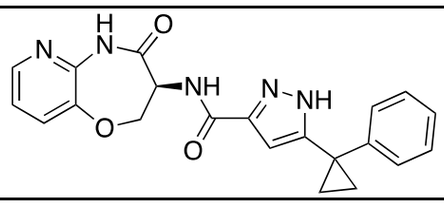
N.º	Estructura
46B	
49	
50A	 Primer isómero eluido
50B	 Segundo isómero eluido
51	
52	
54A	 Diastereómero 1
54B	 Diastereómero 2

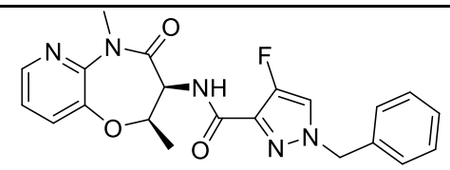
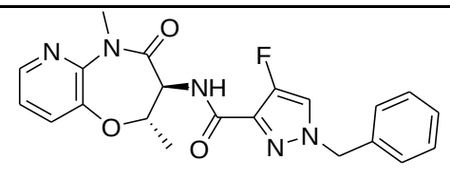
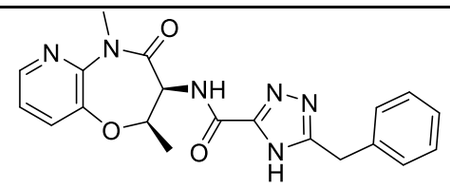
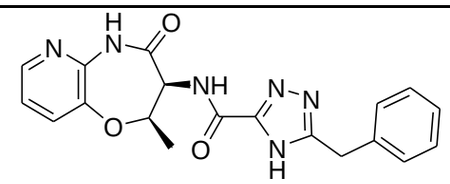
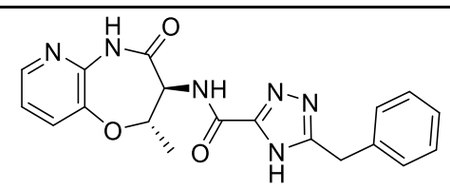
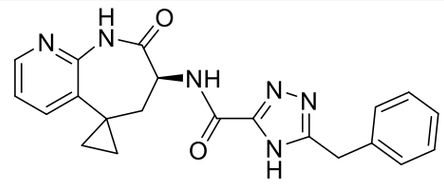
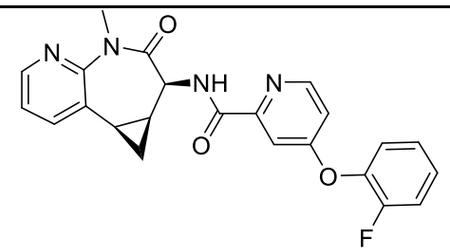
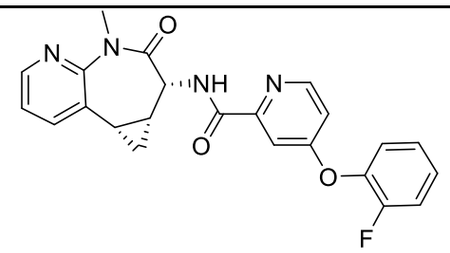
N.º	Estructura
55	
56	
57	
58	
59	
60A	
60B	
61	
62	
63	

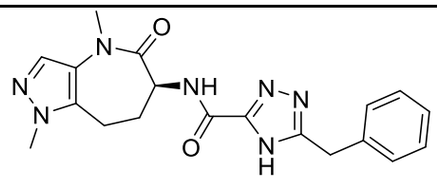
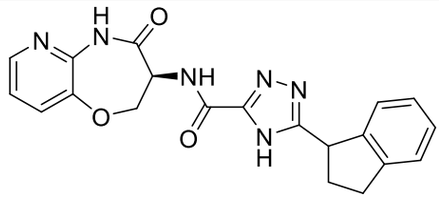
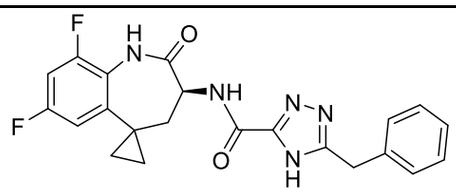
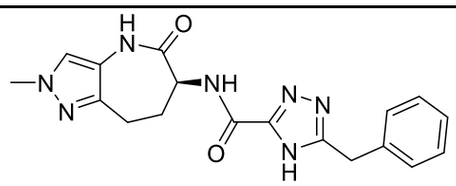
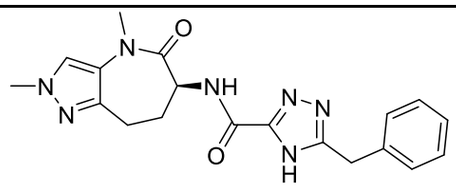
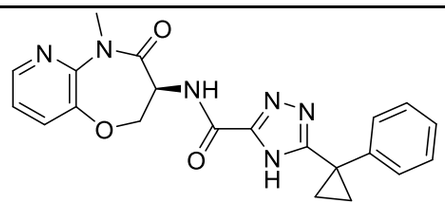
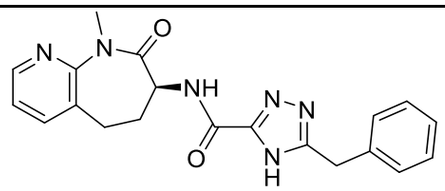
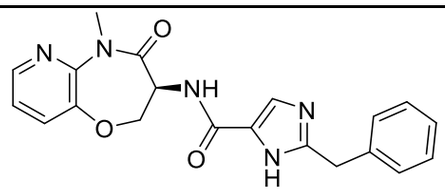
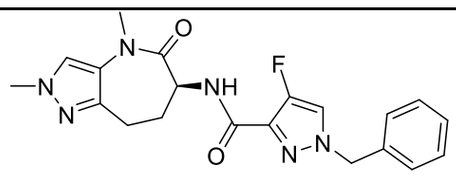
N.º	Estructura
64	
66	
67A	
67B	
68A	
68B	
69A	
69B	
70A	

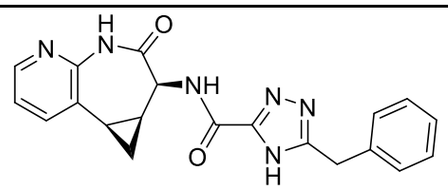
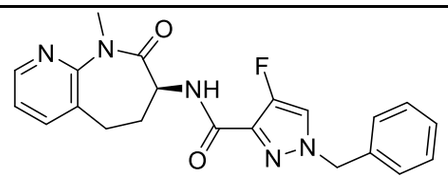
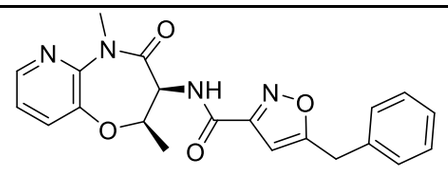
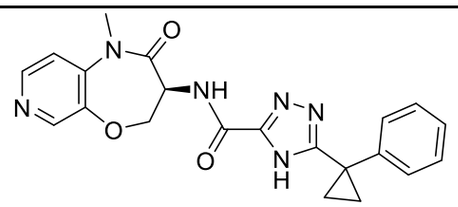
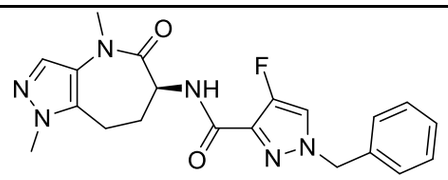
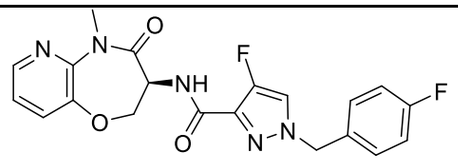
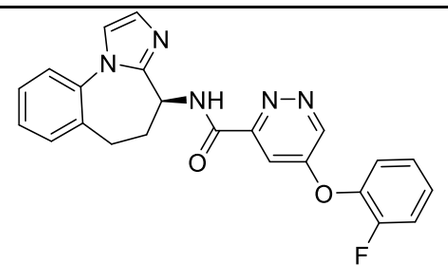
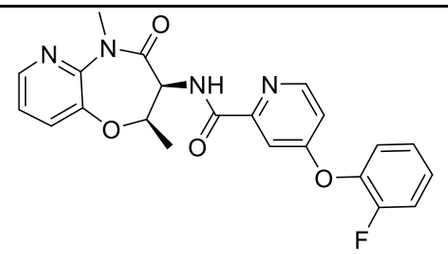
N.º	Estructura
70B	
71A	
71B	
72	
73	
74	
75A	
75B	
76	
77	

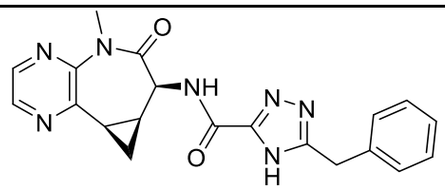
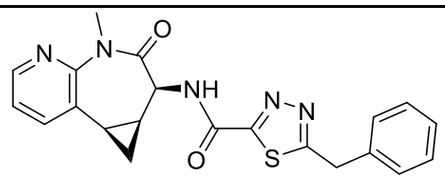
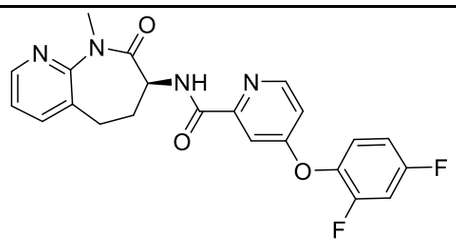
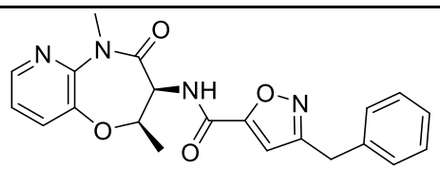
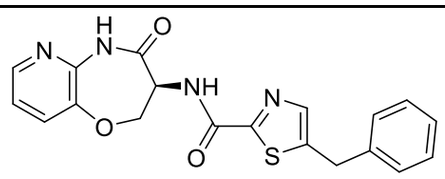
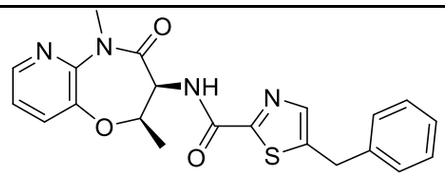
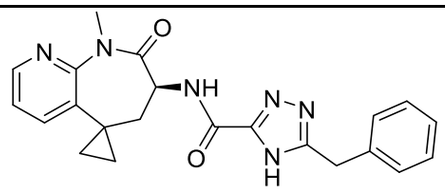
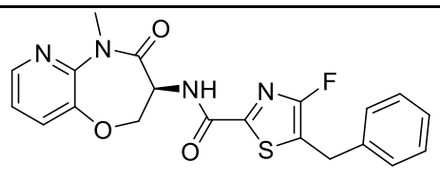
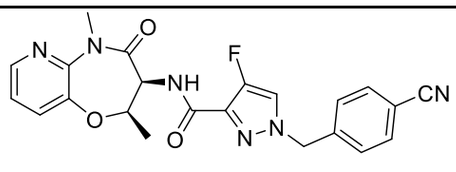
N.º	Estructura
78	
79	
80A	
80B	
81A	
81B	
82A	
82B	
83A	
83B	

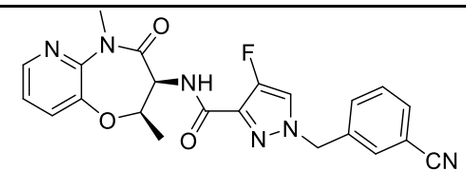
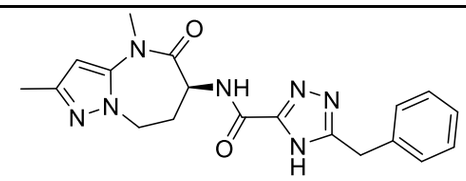
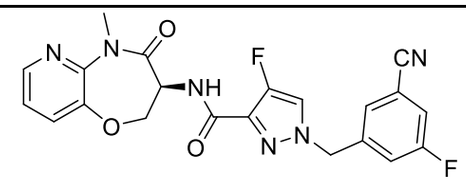
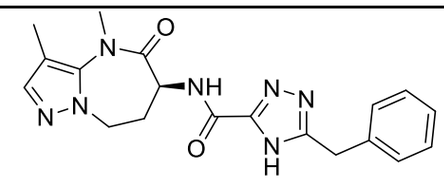
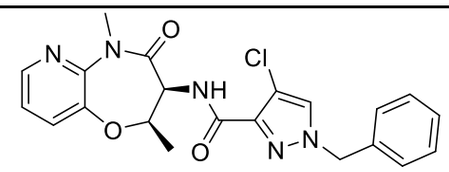
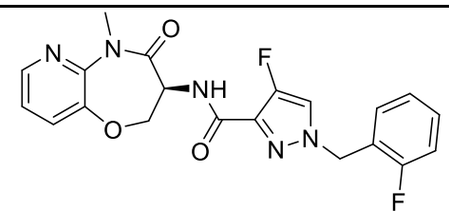
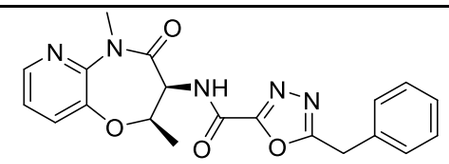
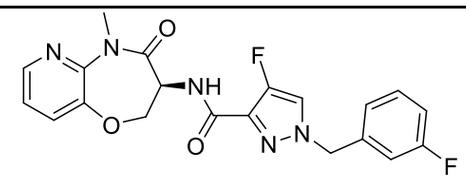
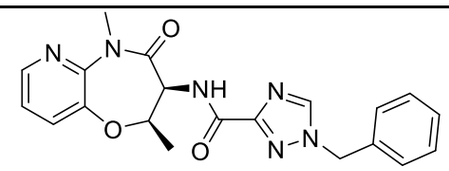
N.º	Estructura
84	
85	
86	
87	
88	
89A	
89B	
90A	
90B	
91	

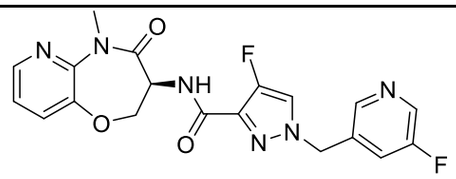
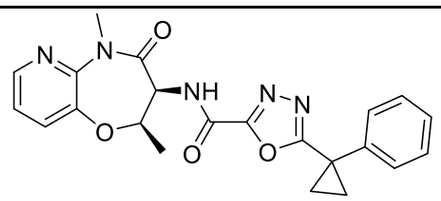
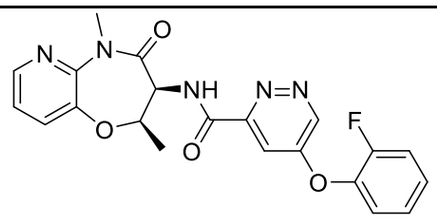
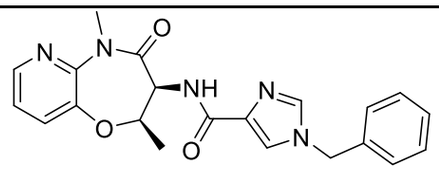
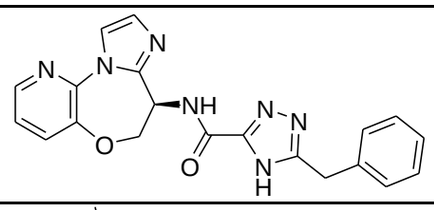
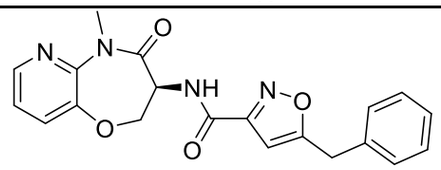
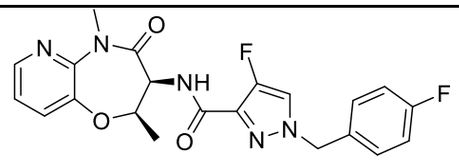
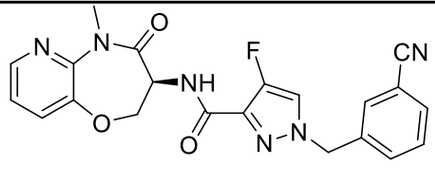
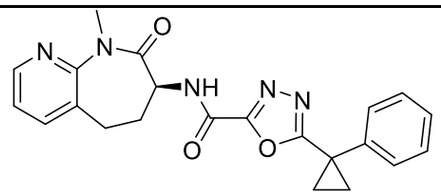
N.º	Estructura
92	
93	
94	
96	
97	
98B	
100A	
100B	

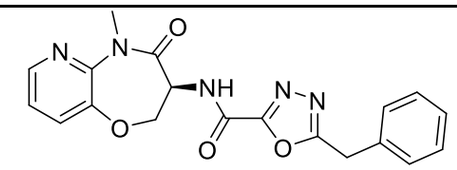
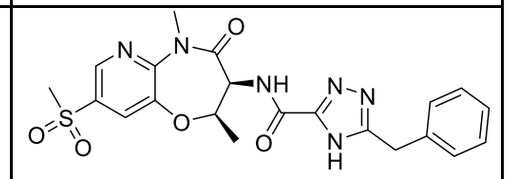
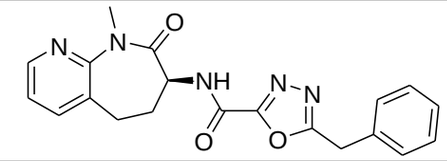
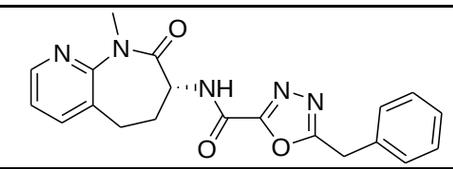
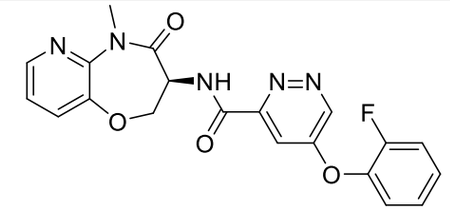
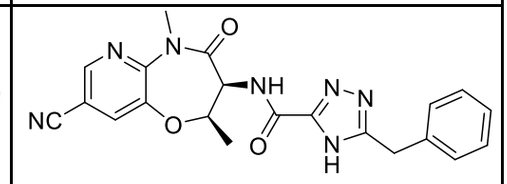
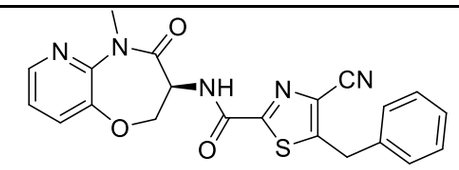
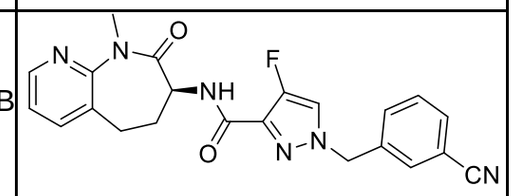
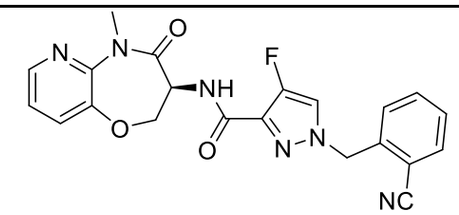
N.º	Estructura
101B	
102B	 Segundo isómero eluido
103B	
104B	
105A	
106	
107B	
108	
109A	

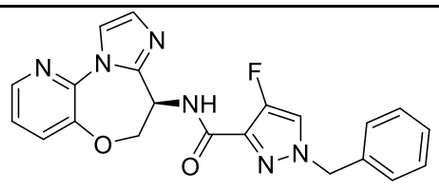
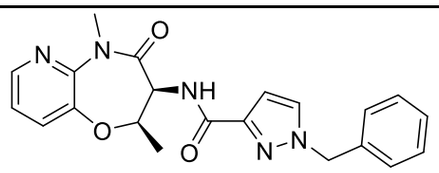
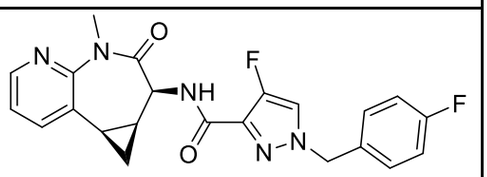
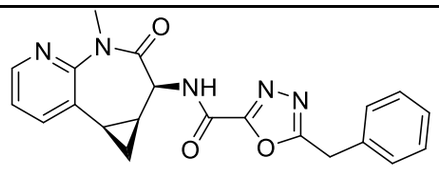
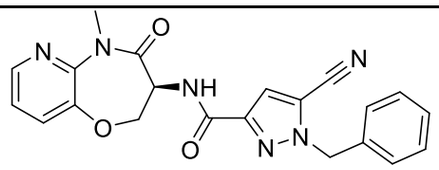
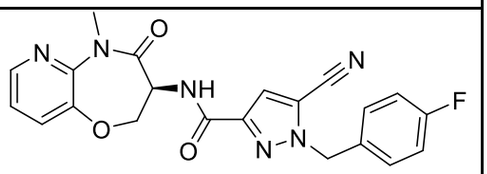
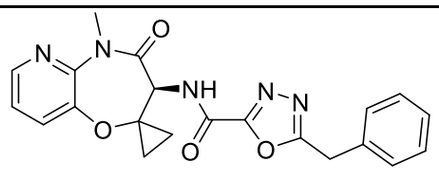
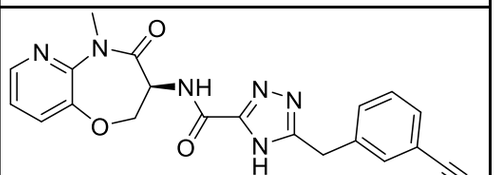
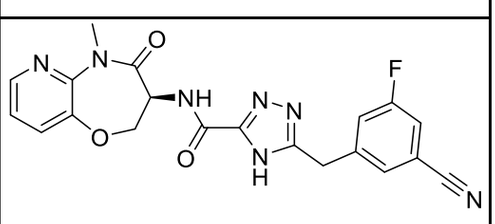
N.º	Estructura
110B	
111B	
112	
113	
114A	
115	
116	
117	

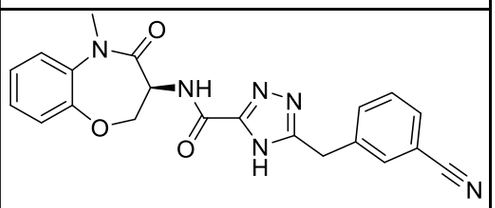
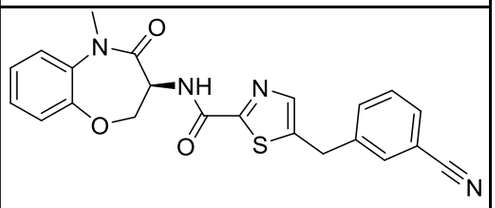
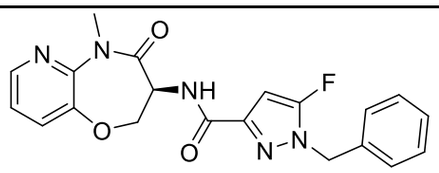
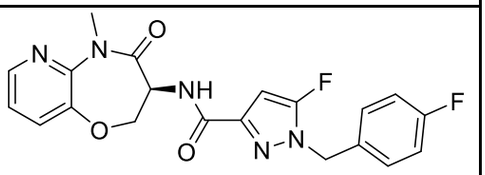
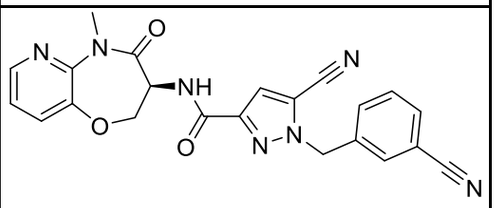
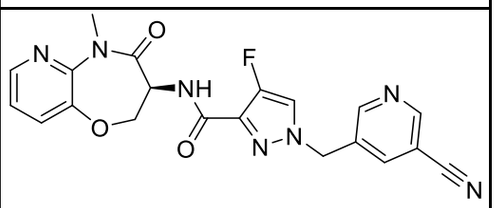
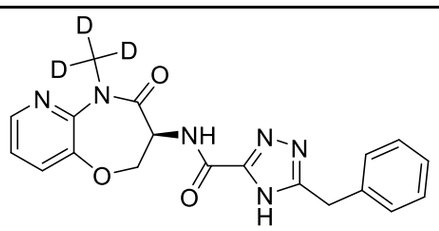
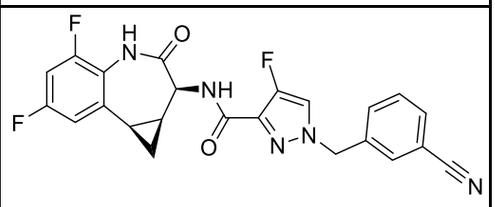
N.º	Estructura
119B	
120A	
121B	
122	
123	
124	
125B	
126	
127	

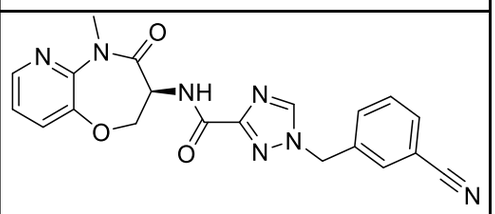
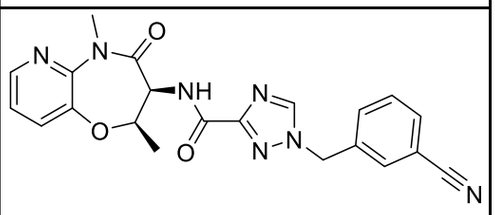
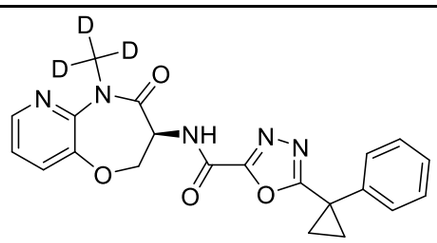
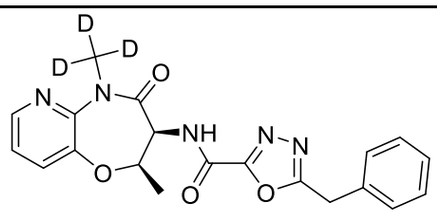
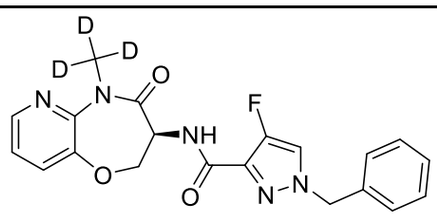
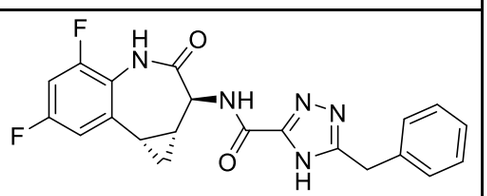
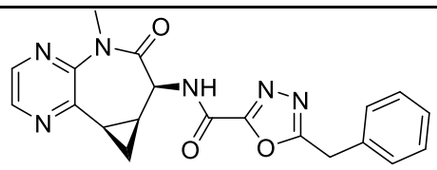
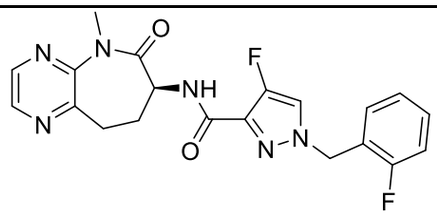
N.º	Estructura
128	
129A	
130	
131A	
132	
133	
134	
135	
136	

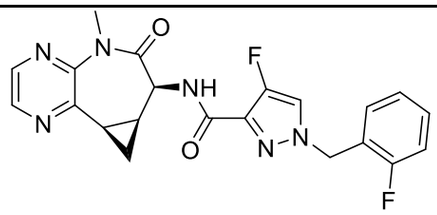
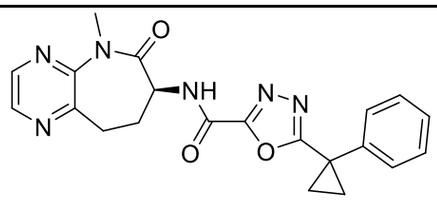
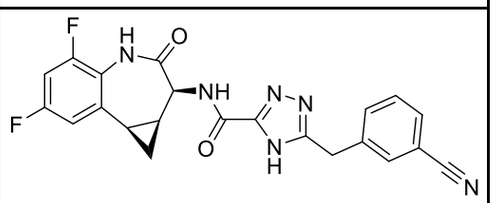
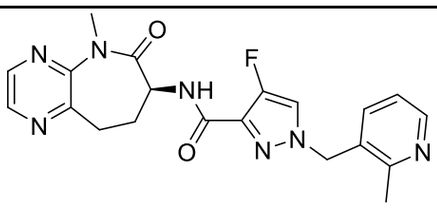
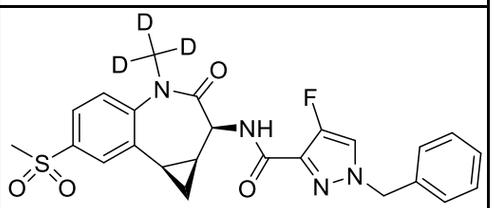
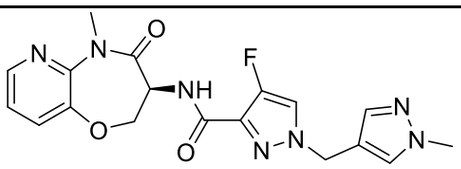
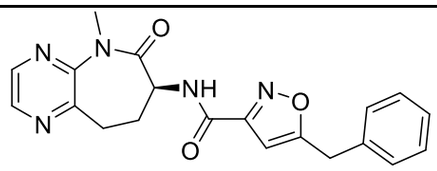
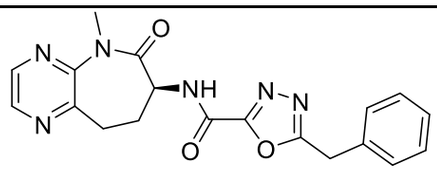
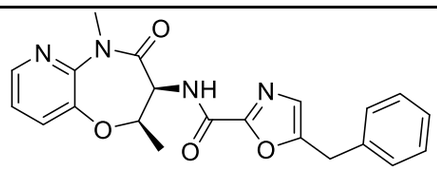
N.º	Estructura
137	
138	
139	
140	
141B	
142	
143	
144	
145A	

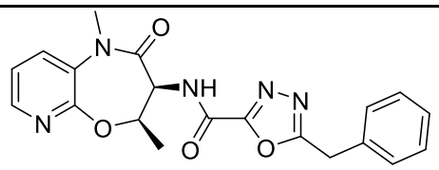
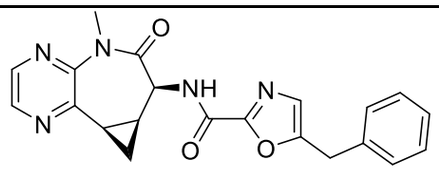
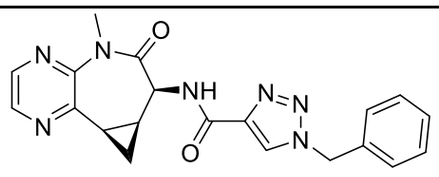
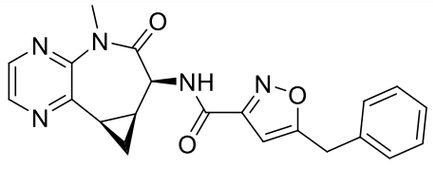
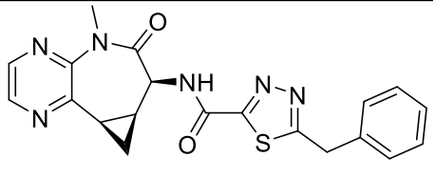
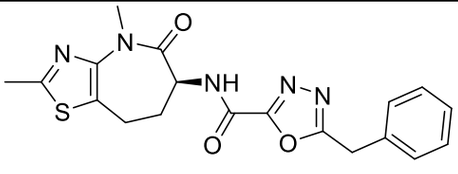
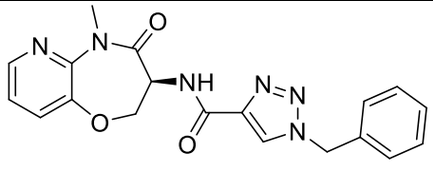
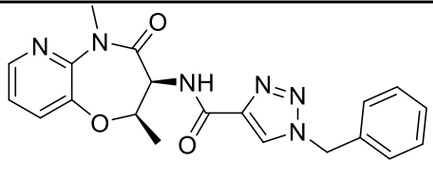
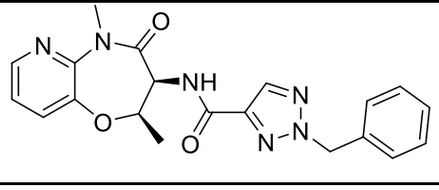
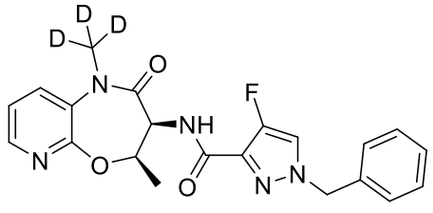
N.º	Estructura
146	
147	
148A	
148B	
149	
150	
151	
152B	
153	

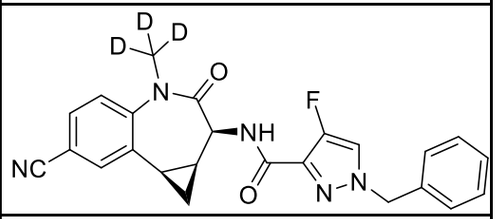
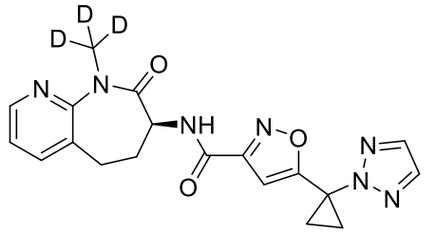
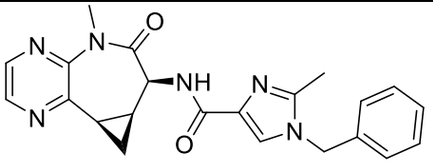
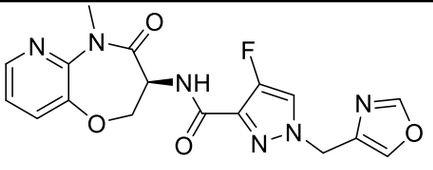
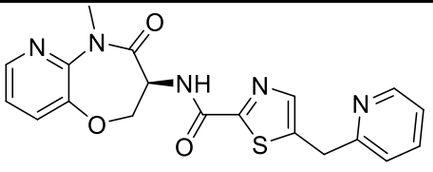
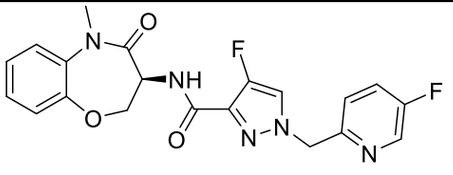
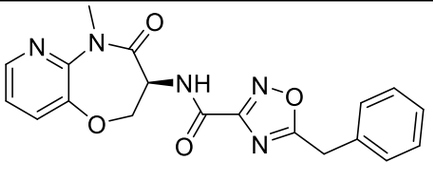
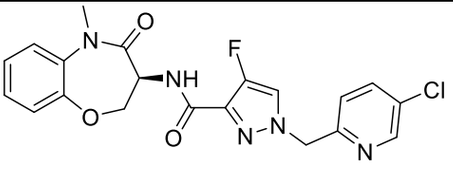
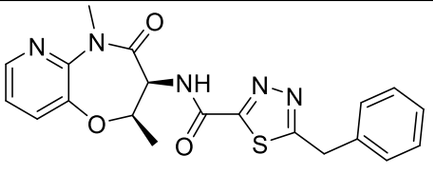
N.º	Estructura
154B	
155	
156B	
157B	
158	
159	
160A	
161	
162	

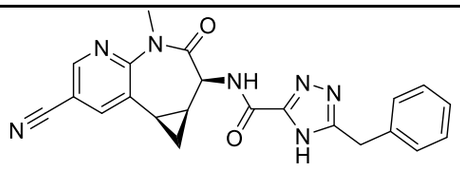
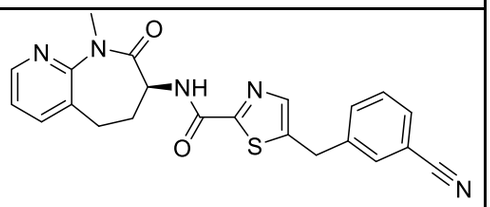
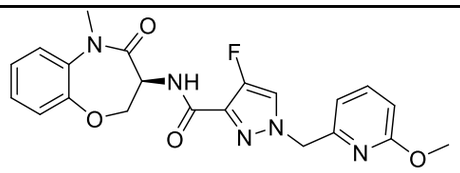
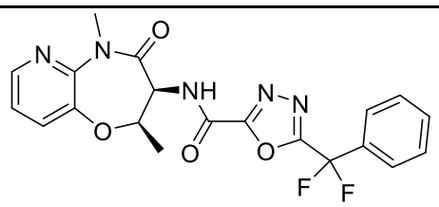
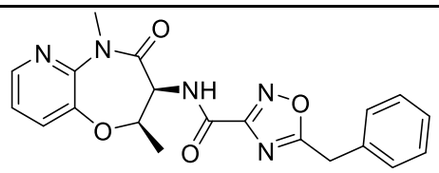
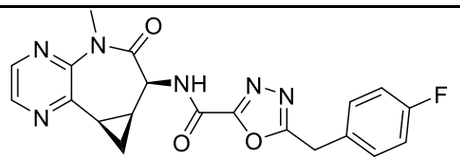
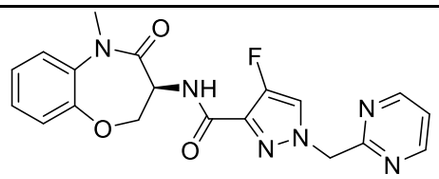
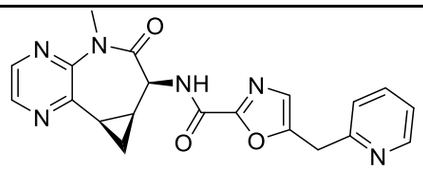
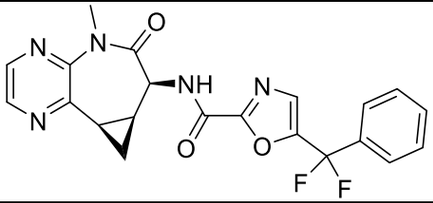
N.º	Estructura
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170A	

N.º	Estructura
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177A	
178A	

N.º	Estructura
179A	
180A	
181B	
182B	
183B	
184	
188	
190	
192	

N.º	Estructura
193	
194	
195	
197	
198	
200	
201	
203	
204	
205	

N.º	Estructura
206	
207	
208	
209	
213	
214	
215	
216	
217	

N.º	Estructura
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
226	
227	

4. Métodos de tratamiento y usos

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminución del grado de enfermedad o afección); B) lentificar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar remisión parcial o total de la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

"Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. Los compuestos se pueden administrar en algunas formas de realización a un sujeto (que incluyen un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

"Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero (que incluye un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descriptos en la presente pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero. En una forma de realización, el sujeto es un ser humano.

La expresión cantidad terapéuticamente efectiva o cantidad efectiva de un compuesto descripto en la presente o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado de este farmacéuticamente aceptable significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de los síntomas o disminución de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección como se describe en la presente. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar de acuerdo con el sujeto, y la

enfermedad o afección que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

El término "trauma", como se usa en la presente, se refiere a cualquier daño físico al cuerpo causado por la violencia, accidente, fractura, etc. El término "isquemia" se refiere a un trastorno cardiovascular caracterizado por un estado de oxígeno bajo normalmente debido a la obstrucción del suministro de sangre arterial o flujo sanguíneo inadecuado que lleva a hipoxia en el tejido. El término "accidente cerebrovascular" se refiere a trastornos cardiovasculares causados por un coágulo sanguíneo o sangrado en el cerebro, causado más comúnmente por una interrupción en el flujo de sangre en el cerebro debido a un coágulo que bloquea un vaso sanguíneo y en ciertas formas de realización de la descripción el término accidente cerebrovascular se refiere a accidente cerebrovascular isquémico o accidente cerebrovascular hemorrágico. El término "infarto de miocardio" se refiere a un trastorno cardiovascular caracterizado por necrosis localizada resultante de la obstrucción del suministro de sangre.

Los métodos descriptos en la presente se pueden aplicar a poblaciones de células in vivo o ex vivo. "In vivo" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o ser humano. En este contexto, los métodos descriptos en la presente se pueden utilizar terapéuticamente en un individuo. "Ex vivo" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares ex vivo incluyen cultivos celulares in vitro y muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Tales muestras se pueden obtener por métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de muestras de fluidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. En este contexto, los compuestos y composiciones descriptos en la presente se pueden usar para una variedad de propósitos, que incluyen propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, compuestos y composiciones descriptos en la presente se pueden usar ex vivo para determinar el esquema óptimo y/o la dosificación de administración de un compuesto de la presente descripción para una indicación determinada, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La información recolectada de tal uso se puede usar para propósitos experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento in vivo. Otros usos ex vivo para los cuales los compuestos y composiciones descriptos en la presente pueden ser adecuados se describen a continuación o resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos

seleccionados también se pueden caracterizar adicionalmente para examinar la seguridad o tolerancia a la dosis en sujetos humanos o no humanos. Tales propiedades se pueden examinar usado métodos conocidos comúnmente para los expertos en la técnica.

Los experimentos con modelos animales knockout y la necrostatina 1, un inhibidor de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor, han demostrado la efectividad de la inhibición de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor en la protección de tejidos de enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), psoriasis, necrosis de fotorreceptor inducida por desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, pancreatitis aguda inducida por ceruleína y sepsis/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y alivio de la lesión isquémica cerebral, isquemia retiniana/lesión por reperfusión, enfermedad de Huntington, lesión por reperfusión isquémica renal, lesiones renales inducidas por cisplatino, lesiones cerebrales traumáticas, neoplasias hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones virales (por ejemplo, tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosomal.

Los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor de la presente descripción son por lo tanto útiles para tratar enfermedades y afecciones mediadas por la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor, que incluye, pero sin limitación enfermedades o trastornos inflamatorios, enfermedades de células necróticas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del sistema nervioso (SNC), enfermedades, infecciones y neoplasias oculares. En ciertas formas de realización, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente pueden inhibir la inflamación, proteger el tejido o la célula de daño o muerte celular no deseada (por ejemplo, necrosis o apoptosis), mejorar los síntomas y mejorar la respuesta inmune o la función neuronal en un paciente que sufre de cualquiera de las enfermedades o afecciones prescriptas. Además, los compuestos pueden ser adecuados para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas, tales como, pero sin limitación, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y prevención del rechazo del trasplante.

En la presente se proporcionan compuestos y composiciones para uso en medicina. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones son para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por proteína quinasa 1 de interacción con el receptor. También se proporciona un método para

tratar una enfermedad o trastorno mediada por proteína quinasa 1 de interacción con el receptor que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica descripta en la presente a un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad inflamatoria asociada con A20 SNPs.

A continuación se describen diversas enfermedades y trastornos específicos. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno es enterocolitis necrosante, esclerosis tuberosa, enfermedad de Tangier, síndrome de Wohlman, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis (por ejemplo, pancreatitis aguda), dermatitis atópica, artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, SoJIA, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípido, vasculitis, osteoartritis, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, enfermedades hepatobiliares autoinmunes, colangitis esclerosante primaria, nefritis, enfermedad celíaca, ITP autoinmune, rechazo de trasplante, lesión por isquemia reperfusión de órganos sólidos, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades alérgicas, asma, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behçet, síndrome de la fiebre asociada a la enzima convertidora de interleuquina–1, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome periódico asociado al recepto del factor de necrosis tumoral, periodontitis, infección bacteriana, infección por estafilococos, infección por micobacterias, retinitis pigmentosa, gripe, rechazo al trasplante, quemaduras o hipoxia. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno es traumatismo, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto cardíaco, infección, enfermedad de almacenamiento lisosomal, enfermedad de Niemann–Pick, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Krabbe, sepsis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS/enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, encefalopatía, enfermedad degenerativa de la retina, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad inflamatoria intestinal. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, ALS, ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, enfermedad de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,

esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de poliglutamina (polyQ), accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral, enfermedad de almacenamiento lisosomal o un trastorno de priones. En ciertas formas de realización, la enfermedad es ALS. En ciertas formas de realización, la enfermedad es enfermedad de Alzheimer. En ciertas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad de almacenamiento lisosomal. En ciertas formas de realización, la enfermedad es enfermedad de Parkinson. En ciertas formas de realización, el trastorno es una enfermedad isquémica de órganos que incluye pero sin limitación, cerebro, corazón, riñón e hígado. En algunas formas de realización diferentes, el trastorno es un trastorno ocular tal como enfermedad degenerativa de la retina, glaucoma o degeneración macular relacionada con la edad. En algunas formas de realización diferentes, el trastorno es un trastorno del sistema nervioso central (SNC)

En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones son útiles para tratar la psoriasis.

En ciertas formas de realización, el trastorno es una enfermedad inflamatoria de los intestinos, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (ambas generalmente conocidas conjuntamente como enfermedad inflamatoria intestinal). En ciertas formas de realización, el mamífero es un sujeto primate, canino o felino. En ciertas formas de realización, el mamífero es un sujeto humano. Aunque no se desea estar limitado por la teoría, se cree que la inhibición de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor por los compuestos descriptos en la presente es responsable, al menos en parte, de su actividad antiinflamatoria. Por consiguiente, las formas de realización de la descripción incluyen también métodos para inhibir la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor, ya sea in vitro o en un sujeto que lo necesite, el método comprende poner en contacto una proteína quinasa 1 de interacción con el receptor con un compuesto descripto en la presente. En algunas de estas formas de realización, la inhibición de la proteína quinasa 1 que interacciona con el receptor es efectiva para bloquear (parcial o totalmente) la liberación de mediadores inflamatorios tales como TNF y/o IL6.

En ciertas formas de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SoJIA), espondiloartritis, osteoartritis, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y esclerosis múltiple, que

comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se proporciona en la presente a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en hepatitis autoinmune, aterosclerosis, dermatosis neutrofílicas o una enfermedad rara producida por las mutaciones A20, NEMO y/o LUBAC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización, el compuesto es de la fórmula I (o cualquier fórmula descripta en la presente o su tautómero), en donde A es triazol. En ciertas formas de realización, el compuesto es de la fórmula V o Va. En ciertas formas de realización, el método comprende administrar el compuesto 42 o su tautómero.

Enfermedades o trastornos inflamatorios

Los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usare para tratar enfermedades y trastornos inflamatorios. Las enfermedades y trastornos inflamatorios normalmente presentan altos niveles de inflamación en los tejidos conectivos o degeneración de estos tejidos.

Los ejemplos no limitativos de enfermedades y trastornos inflamatorios incluyen Alzheimer, espondilitis anquilosante, artritis que incluye osteoartritis, artritis reumatoidea (RA), psoriasis, asma, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, colitis, dermatitis, diverticulitis, fibromialgia, hepatitis, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis, enfermedad de Parkinson y colitis ulcerosa.

En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la artritis reumatoide (RA). En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la colitis ulcerosa. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la psoriasis. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar psoriasis o artritis psoriásica. En ciertas formas de realización, la enfermedad es espondiloartritis.

Enfermedades de células necróticas

Los compuestos descriptos en la presente se pueden usar para el tratamiento de enfermedades/trastornos causados o asociados de otro modo con necrosis. El término "enfermedad de células necróticas" se refiere a enfermedades asociadas o causadas por necrosis celular, por ejemplo traumatismo, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto cardíaco, infección, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Krabbe, sepsis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad degenerativa de la retina, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad inflamatoria intestinal.

Las enfermedades celulares necróticas pueden ser enfermedades agudas tales como traumatismo, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto cardíaco, shock séptico inducido por toxina letal del ántrax, sepsis, muerte celular inducida por LPS y muerte de células T inducida por VIH que conduce a inmunodeficiencia. Las enfermedades de células necróticas también incluyen enfermedades neurodegenerativas crónicas, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, encelopatías infecciosas y demencia tales como demencia asociada con VIH.

Enfermedades neurodegenerativas y del SNC

Los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente invención también se pueden usar para tratar enfermedades neurodegenerativas. Las enfermedades neurodegenerativas pueden afectar muchas de las actividades del cuerpo, tales como el equilibrio, movimiento, habla, respiración y función cardíaca. Las enfermedades neurodegenerativas pueden ser genéticas o causadas por condiciones médicas tales como alcoholismo, tumores, accidentes cerebrovasculares, toxinas, productos químicos y virus.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, enfermedad de cuerpo de Lewy, enfermedad de Parkinson y atrofia muscular espinal. En ciertas formas de realización, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades del SNC incluyen la enfermedad de Niemann–Pick, tipo C_1 (NPC_1), enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington,

enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y atrofia muscular espinal.

En ciertas formas de realización, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar para tratar NPC_1 mediante la inhibición de la necroptosis que causa pérdida neuronal. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la enfermedad de Parkinson. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Más generalmente, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar para preservar la viabilidad de las neuronas y promover el crecimiento del axón y las funciones nerviosas dentro del sistema nervioso central (SNC). Por consiguiente, los compuestos se pueden usar para reducir o incluso revertir la pérdida de funciones cognitivas, motoras y sensoriales asociadas con una enfermedad o trastorno del SNC, mediante la conservación de la viabilidad de las neuronas y/o promoción de la regeneración del axón y/o las funciones nerviosas.

Los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar en un método para promover la regeneración de axones en una neurona del SNC, tal como una neurona sensorial del SNC, una neurona motora, una neurona cortical, una neurona cerebelar, una neurona del hipocampo, y una neurona del mesencéfalo. Los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar en un método para promover la función nerviosa o preservar la viabilidad después de la lesión a una neurona del SNC. En otras formas de realización, estos compuestos se pueden usar para promover la regeneración de un axón en una neurona del SNC que está degenerada en la enfermedad o trastorno del SNC. Los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor RIP se pueden administrar por cualquier medio convencional, tal como localmente a la neurona o aplicar ex vivo antes de la reimplantación.

Por consiguiente, en un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar un trastorno del SNC en un sujeto que lo necesita, en el que un síntoma del trastorno del SNC es la degeneración o lesión del axón dentro de una neurona del SNC. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición que se describe en la presente para promover de este modo la regeneración de un axón en una neurona del SNC afectada por el trastorno del SNC. Después de la administración, las funciones neuronales se pueden medir, por ejemplo, como una indicación de la regeneración del axón. También se contempla que, después de la administración del compuesto o composición, la función neuronal de la neurona del SNC se conserva o mejora con respecto a la función neuronal antes de la administración.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos del SNC incluyen lesión cerebral, lesión de la médula espinal, demencia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS/enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de poliglutamina (polyQ), accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral y un trastorno por priones.

En formas de realización ejemplificativas, el trastorno del SNC es una lesión cerebral o una lesión de la médula espinal.

En la presente también se proporcionan métodos para promover la supervivencia de neuronas y la regeneración de axones en el SNC. Los trastornos del SNC caracterizados por deterioro o falla del crecimiento del axón o degeneración del axón pueden surgir de una lesión de la neurona del SNC (por ejemplo, traumatismo, cirugía, compresión nerviosa, contusión nerviosa, transección nerviosa, neurotoxicidad u otra lesión física al cerebro o médula espinal), o enfermedad del SNC neurodegenerativa en la que un síntoma del trastorno es la degeneración axonal (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS/enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de poliglutamina (polyQ), accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral, trastorno de priones (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt–Jakob). En ciertas formas de realización, el trastorno del SNC es una lesión cerebral (por ejemplo, lesión cerebral traumática) o lesión de la médula espinal (por ejemplo, lesión de

médula espinal crónica, aguda o traumática) En ciertas formas de realización, el trastorno del SNC afecta las funciones vitales básicas de un sujeto, tales como respiración, latido del corazón y presión arterial, por ejemplo, una lesión o un aneurisma en el tronco encefálico.

En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno del SNC afecta la capacidad cognitiva de un sujeto. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno del SNC afecta el movimiento y/o la fuerza del sujeto. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno del SNC afecta la coordinación del sujeto.

En ciertas formas de realización, el trastorno del SNC afecta la capacidad cognitiva de un sujeto, tal como, lesión cerebral en la corteza cerebral o un trastorno neurodegenerativo del SNC, tal como, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y trastornos de priones.

En ciertas formas de realización, el trastorno del SNC afecta el movimiento y/o la fuerza del sujeto, tal como lesión del cerebro o médula espinal o un trastorno neurodegenerativo del SNC tal como enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, atrofia de múltiples sistemas, esclerosis lateral amiotrófica y paresia espástica hereditaria.

En ciertas formas de realización, el trastorno del SNC afecta la coordinación de un sujeto, tal como una lesión cerebral en el cerebelo o un trastorno neurodegenerativo del SNC tal como atrofias espinocerebelosas, ataxia de Friedreich y trastornos de priones.

En cada uno de los métodos anteriores, el trastorno del SNC incluye, pero sin limitación, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS/enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades po poliglutamina (polyQ) accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral, un trastorno de priones (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt–Jakob), demencia (por ejemplo, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy), degeneración corticobasal,

parálisis supranuclear progresiva, atrofia de múltiples sistemas, paraparesia espástica hereditaria y atrofias espinocerebelares.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedades de almacenamiento lisosomal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y atrofia muscular espinal.

En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la enfermedad de Parkinson. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ALS). En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar enfermedades de almacenamiento lisosomal.

En ciertas formas de realización, el trastorno es un trastorno cerebral, tal como, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, ALS, demencia frontotemporal, demencia vascular, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia de cuerpo de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, lesión cerebral isquémico, lesión cerebral hipóxico, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, lesión cerebral inducida por sepsis, infecciones del SNC, abscesos del SNC, glioblastoma multiforme, epilepsia, dolor neuropático, depresión mayor, depresión bipolar, esquizofrenia, autismo, enfermedad de Niemann–Pick, enfermedad de neuro–Behçet.

En ciertas formas de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno del SNC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente a un sujeto que lo necesita. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica (ALS). En ciertas formas de realización, el compuesto es de la fórmula I (o cualquier fórmula descrita en la presente), donde A es diferente de triazol. En ciertas formas de realización, el compuesto es de la fórmula VI.

Afecciones oculares

Los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente también se pueden usar para tratar afecciones oculares, por ejemplo para reducir o prevenir la pérdida de fotorreceptores y/o viabilidad de células epiteliales de pigmento retiniano.

En ciertas formas de realización, la descripción proporciona un método para preservar la función visual de un ojo de un sujeto con una afección ocular, donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de la viabilidad de las células fotorreceptoras en la retina del ojo con la afección. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición que se describe en la presente, de este modo se preserva la viabilidad de las células fotorreceptoras dispuestas dentro de la retina del ojo. Después de la administración, la función visual (por ejemplo, agudeza visual) del ojo se puede preservar o mejorar con respecto a la función visual del ojo antes de la administración.

La afección ocular puede ser una afección seleccionada del grupo que consiste en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinosis pigmentosa (RP), edema macular, retinopatía diabética, distrofia coroidea central areolar, enfermedad BEST, enfermedad viteliforme adulta, distrofia en patrón, degeneración miópica, retinopatía serosa central, enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, distrofia de Carolina del Norte, retinitis infecciosa, retinitis inflamatoria, uveítis, retinitis tóxica y toxicidad inducida por la luz. La AMD puede ser la forma neovascular o la forma seca de AMD. El desprendimiento de retina puede ser un desprendimiento de retina regmatógeno, seroso y traccional. En ciertas formas de realización, la afección ocular puede ser una afección seleccionada del grupo que consiste en atrofia geográfica, glaucoma y otras enfermedades isquémicas oculares.

En ciertas formas de realización, la descripción proporciona un método para preservar la viabilidad de células epiteliales de pigmento retiniano (RPE) dentro de la retina de un sujeto con una afección ocular con administración de un compuesto de la presente descripción. El sujeto que se está tratando puede tener una pérdida de células epiteliales de pigmento retiniano en la retina del ojo con la afección y la afección ocular se puede seleccionar del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad (AMD), enfermedad BEST, degeneración miope, enfermedad de Stargardt, uveítis, distrofia foveomacular adulta, fundus

falvimaculatus, síndrome de punto blanco evanescente múltiple, coroidopatía serpiginosa, epiteliopatía placoide posterior multifocal aguda (AMPPE) y otros trastornos uveíticos. En ciertas formas de realización, el método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición que se describe en la presente, de este modo se preserva la viabilidad de las células epiteliales del pigmento retiniano.

En otra forma de realización se proporciona un método para preservar la viabilidad de células fotorreceptoras dispuestas dentro de una retina de un sujeto con una afección ocular seleccionada del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinosis pigmentosa (RP), edema macular, retinopatía diabética, distrofia coroidal areolar central, enfermedad BEST, enfermedad viteliforme adulta, distrofia en patrón, degeneración miópica, retinopatía serosa central, enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, distrofia de Carolina del Norte, retinitis infecciosa, retinitis inflamatoria, uveítis, retinitis tóxica y toxicidad inducida por la luz. Por lo tanto, en ciertas formas de realización, el método comprende administrar al ojo una cantidad efectiva de un compuesto o composición descripta en la presente, de este modo se preserva la viabilidad de las células fotorreceptoras dispuestas dentro de la retina del sujeto con una afección.

En otra forma de realización se proporciona un método para preservar la viabilidad de células fotorreceptoras dispuestas dentro de una retina de un ojo de mamífero después del desprendimiento de retina. El desprendimiento de retina puede ser un desprendimiento de retina regmatógeno, desprendimiento de retina traccional o desprendimiento de retina seroso. En otras formas de realización, el desprendimiento de retina puede ocurrir como resultado de un desgarro retiniano, retinoblastoma, melanoma u otros cánceres, retinopatía diabética, uveítis, neovascularización coroidea, isquemia retiniana, miopía patológica o trauma. En ciertas formas de realización, el método comprende administrar un compuesto o composición que se describe en la presente al ojo en el que una región de la retina se ha desprendido en cantidades suficientes para preservar la viabilidad de las células fotorreceptoras dispuestas dentro de la región de la retina desprendida.

En otra forma de realización se proporciona un método para preservar la función visual de un ojo de un sujeto con una afección ocular seleccionada del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinosis pigmentosa (RP), edema macular, distrofia coroidea areolar central, desprendimiento

de retina, retinopatía diabética, enfermedad BEST, enfermedad viteliforme adulta, distrofia en patrón, degeneración miópica, retinopatía serosa central, enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, distrofia de Carolina del Norte, retinitis infecciosa, retinitis inflamatoria, uveítis, retinitis tóxica y toxicidad inducida por luz, en el que un síntoma de la afección ocular es la pérdida de viabilidad de las células fotorreceptoras en la retina del ojo, donde el método comprende tratar al sujeto con un compuesto o composición que se describe en la presente para el sujeto.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para preservar la función visual de un ojo de un sujeto con una afección ocular, en el que un síntoma de la afección ocular es la pérdida de la viabilidad de las células fotorreceptoras y/o la viabilidad de RPE en la retina del ojo, donde el método comprende tratar al sujeto con un compuesto o composición que se describe en la presente al sujeto.

En ciertas formas de realización, se proporcionó un método para preservar la función visual de un ojo de un sujeto con afecciones oculares, donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de la viabilidad de las células ganglionares de la retina en la retina del ojo con las afecciones. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición, de este modo se preserva la viabilidad de las células ganglionares de la retina dispuestas dentro de la retina del ojo. Después de la administración del compuesto o composición, la función visual del ojo se puede preservar o mejorar con respecto a la función visual del ojo antes de la administración. Además, después de la administración, la célula ganglionar retiniana conservada es capaz de soportar la regeneración axonal.

Los ejemplos no limitantes de síntomas asociados con las afecciones oculares incluyen la pérdida de la viabilidad de las células ganglionares de la retina en la retina del ojo, glaucoma, lesión del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatías ópticas, retinopatía diabética, oclusión de la arteria central de la retina y oclusión de la vena central de la retina.

Los compuestos descriptos en la presente también se pueden usar para el tratamiento de neuropatías ópticas tales como neuropatía óptica isquémica (por ejemplo, neuropatía isquémica anterior arterítica o no arterítica y neuropatía óptica posterior isquémica), neuropatía óptica compresiva, neuropatía óptica infiltrativa, neuropatía óptica traumática, neuropatía óptica mitocondrial (por ejemplo, neuropatía óptica de Leber), neuropatía óptica nutricional, neuropatía óptica tóxica y

neuropatía óptica hereditaria (por ejemplo, neuropatía óptica de Leber, atrofia óptica dominante, síndrome de Behr).

También se describe un método para preservar la función visual de un ojo de un sujeto con una afección ocular seleccionada del grupo que consiste en glaucoma, lesión del nervio óptico, neuropatías ópticas, retinopatía diabética, oclusión de la arteria central de la retina y oclusión de la vena central de la retina. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición que se describe en la presente, de este modo se preserva la viabilidad de las células ganglionares retinianas dispuestas dentro de la retina del ojo y la función visual del ojo.

En otro aspecto, se describe en la presente un método para preservar la viabilidad de células ganglionares retinianas dispuestas dentro de una retina de un ojo de mamífero afectado por, por ejemplo, glaucoma, lesión del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatías ópticas, retinopatía diabética, oclusión de la arteria retiniana central y oclusión de la vena central de la retina. El método comprende administrar un compuesto o composición que se describe en la presente al ojo en el que una región de la retina se ha afectado en cantidades suficientes para preservar la viabilidad de las células ganglionares retinianas dispuestas dentro de la región de la retina afectada. La célula ganglionar retiniana conservada es capaz de soportar la regeneración axonal.

También se describe un método para promover la regeneración axonal en un ojo de un sujeto con una afección ocular, donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de la viabilidad de las células ganglionares de la retina en la retina del ojo con la condición. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición que se describe en la presente, de este modo se promueve la regeneración axonal de la célula ganglionar retiniana dentro de la retina del ojo.

En cada una de las formas de realización anteriores, se entiende que los métodos y composiciones descripto en la presente se pueden usar para preservar la viabilidad y/o promover la regeneración axonal de células ganglionares de la retina durante el tratamiento de las condiciones subyacentes que incluyen, sin limitación, glaucoma, lesión del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatías ópticas, retinopatía

diabética, oclusión de la arteria central de la retina y oclusión de la vena central de la retina.

Lesiones o daño del tejido

La capacidad de los compuestos descriptos en la presente para inhibir la inflamación y la muerte celular los hace adecuados para mejorar lesiones o daños en los tejidos. Las lesiones o daños en los tejidos pueden ser el resultado de cualquiera de las enfermedades o afecciones descriptas anteriormente. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para mejorar la lesión o daño del tejido cerebral después de lesión cerebral isquémica o lesión cerebral traumática, o para mejorar la lesión o daño del tejido del corazón después del infarto de miocardio o para mejorar la lesión o daño del tejido cerebral asociado con enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson, o para mejorar la lesión o daño del tejido hepático asociado con esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, enfermedades hepatobiliares autoinmunes de la hepatitis o colangitis esclerosante primaria, o para la mejora de lesión o daño del tejido hepático asociado con sobredosis de acetaminofeno, o para mejorar la lesión o daño del tejido renal después del trasplante renal o la administración de fármacos o sustancias nefrotóxicas. En ciertas formas de realización, por ejemplo, los compuestos se pueden usare para mejorar la lesión o daño del tejido cerebral después de lesión o daño pulmonar.

Los ejemplos no limitantes de la lesión o daño cerebral incluyen accidente cerebrovascular (por ejemplo, hemorrágico y no hemorrágico), lesión cerebral traumática (TBI), hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneana secundaria a malformación arterial cerebral, infarto cerebral, lesión cerebral perinatal, lesión cerebral no traumática, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, hemorragia cerebral, infecciones cerebrales, tumor cerebral, lesión cerebral subclínica, lesión de la médula espinal, lesión cerebral anóxico–isquémica, isquemia cerebral focal, isquemia cerebral global e hipoxia hipóxica.

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden usar para tratar la lesión del tejido peritoneal. Los ejemplos no limitantes de la lesión de tejido peritoneal incluyen deterioro peritoneal, esclerosis peritoneal y cáncer peritoneal. Por ejemplo, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar

para tratar el daño peritoneal causado por el fluido de diálisis peritoneal (PDF) y los efectos secundarios relacionados con la PD.

Lesiones o daño del hígado

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden usar para tratar lesiones y enfermedades hepáticas. Los ejemplos no limitantes de lesión o daño hepático incluyen no solo degeneración o necrosis de las células del parénquima hepático, que resulta de una lesión causada por un cierto factor, sino también fenómenos indeseables causados por reacciones biológicas a la lesión, tales como movilización, infiltración, activación de células de Kupffer, leucocitos y similares, fibrosis del tejido hepático, etc., tales reacciones que ocurren solas o en combinación. En ciertas formas de realización, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar para tratar la esteatohepatitis y carcinoma hepatocelular a través de la inhibición de la interacción con el receptor de la actividad de la proteína quinasa 1 que depende de la actividad de apoptosis de hepatocitos y hepatocarcinogénesis. En una forma de realización, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar para tratar hepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, insuficiencia hepática fulminante, colestasis aguda y lesión hepática.

Lesiones o daño del riñón

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden usar para tratar lesiones y enfermedades renales. Los ejemplos no limitantes de enfermedades renales incluyen enfermedad renal crónica (CKD) (por ejemplo, enfermedades glomerulares, enfermedades tubulointersticiales, obstrucción, enfermedad renal poliquística), lesión renal aguda (AKI), nefropatía diabética, fibrosis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis focal, nefropatía compleja inmune, nefropatía cristalina o nefritis lúpica. La enfermedad renal puede ser causada por lesión renal inducida por fármacos o rechazo de injerto renal. La enfermedad renal se puede caracterizar como síndrome nefrótico o insuficiencia renal. En una forma de realización, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar para tratar enfermedades renales (por ejemplo, AKI) mediante la inhibición de la vía de muerte celular en enfermedades renales. En una forma de realización, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar para tratar al paciente con cálculos renales y para prevenir

la citotoxicidad inducida por cristal y la lesión renal aguda mediante la inhibición de la necroptosis mediada por la proteína quinasa 3–MLKL de interacción con el receptor.

Enfermedades cutáneas

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden usar para tratar enfermedades dérmicas (o cutáneas), que incluyen, pero sin limitación enfermedades inflamatorias de la piel o dermatosis neutrofílica.

Neoplasias

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar neoplasias malignas/cánceres tales como carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma o leucemia. Los ejemplos no limitantes de neoplasias tratadas adecuadamente por los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente incluyen cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer hepatocelular, melanoma, cáncer pancreático, cáncer urológico, cáncer de vejiga , cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de tiroides, cáncer de vesícula biliar, cáncer peritoneal, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer neuroendocrino, cáncer de SNC, tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastomas, neuroblastomas, efusiones peritoneales, derrames pleurales malignos, mesoteliomas, tumores de Wilms, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitomas, sarcomas de Kaposi, carcinoma mixoide, carcinoma de células redondas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células escamosas esofágicas, carcinomas orales, cáncer vulvar, cánceres de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH, linfoma y leucemia.

Enfermedades infecciosas

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar enfermedades infecciosas resultantes de la presencia de agentes patógenos, que incluyen virus patógenos, bacterias patógenas, hongos, protozoos, parásitos multicelulares y proteínas aberrantes

conocidas como priones. Los ejemplos no limitantes de enfermedades infecciosas tratadas adecuadamente por los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descripto en la presente invención incluyen enfermedades infecciosas virales y enfermedades infecciosas bacterianas. La enfermedad infecciosa del virus no está particularmente limitada e incluye, por ejemplo, enfermedades infecciosas con virus infecciosos respiratorios (por ejemplo, enfermedades infecciosas debidas a virus infecciosos respiratorios tales como el virus de la gripe, virus rhino, virus corona, virus parainfluenza, virus RS, adeno virus, virus reo y similares), neumonía por *Staphylococcus aureus* (MRSA), neumonía hemorrágica de Serratia marcescens, herpes zoster causado por virus del herpes, diarrea causada por rotavirus, hepatitis viral, SIDA y similares. La enfermedad infecciosa bacteriana no está particularmente limitada e incluye, por ejemplo, enfermedades infecciosas causadas por *Bacillus cereus, Vibrio parahaemolyticus, Escherichia coli Enterohemorrágica, Staphylococcus aureus, MRSA, Salmonella, Botulinus, Candida* y similares.

Enfermedades óseas

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar enfermedades óseas que pueden resultar de un trastorno de la remodelación ósea, por el cual está afectado el equilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea. Los ejemplos no limitantes de trastornos de remodelación ósea incluyen osteoporosis, enfermedad de Paget, osteoartritis, artritis reumatoide, acondroplasia, osteocondritis, hiperparatiroidismo, osteogénesis imperfecta, hipofosfatasia congénita, lesiones fibromatosas, displasia fibrosa, mieloma múltiple, recambio óseo anormal, enfermedad ósea osteolítica y enfermedad periodontal. Los ejemplos adicionales de enfermedades óseas tratadas adecuadamente por los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente incluyen fracturas óseas, traumatismos óseos o una afección por déficit óseo asociado con cirugía ósea postraumática, cirugía de articulación posprótesis, cirugía ósea posplástica, cirugía posdental, tratamiento por quimioterapia ósea o tratamiento por radioterapia ósea. Lo ejemplos adicionales de enfermedades que afectan a los huesos o las articulaciones óseas tratadas adecuadamente por los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente incluyen cáncer de hueso metastásico, enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide, osteoartritis y otras artropatías inflamatorias. En una forma de realización, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente se pueden usar

para tratar la osteoporosis posmenopáusica mediante la inhibición de la necroptosis de osteocitos y el deterioro trabecular.

Enfermedades cardiovasculares

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar enfermedades cardiovasculares que pueden estar relacionadas con los trastornos cardiovasculares del trastorno de la placa frágil, trastorno oclusivo y estenosis. Las enfermedades cardiovasculares no limitantes incluyen trastornos de las arterias coronarias y trastornos arteriales periféricos, que incluyen, entre otros, aterosclerosis, oclusión arterial, formación de aneurismas, trombosis, formación de aneurismas postraumáticos, reestenosis y oclusión de injertos posoperatorios. Se cree que la aterosclerosis es el resultado de una inflamación desadaptativa impulsada principalmente por los macrófagos. De este modo, los compuestos y composiciones de la presente descripción se pueden usar para tratar la aterosclerosis a través de la inhibición de la necroptosis de macrófagos.

Trasplante

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la presente descripción son útiles para tratar pacientes trasplantados. Los ejemplos no limitantes de pacientes de trasplante tratados adecuadamente por los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descriptos en la presente invención incluyen pacientes con trasplantes de órganos sólidos y no sólidos y de tejido, tales como trasplantes hepáticos, cardíacos, renales y de médula ósea heterólogos y antólogos. Típicamente, la terapia inmunosupresora se usa para evitar el rechazo del injerto en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Los receptores de trasplantes de médula ósea generalmente se someten a irradiación extensa y quimioterapia antes del trasplante. Se cree que la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor y señalización NF–κ B en las células de muerte determina la cebadura cruzada de células T CD8+. De este modo, los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descripto en la presente se pueden usar para tratar al paciente trasplantado y evitar el rechazo del injerto mediante la modulación del cebado cruzado de células T CD8+.

Otras enfermedades y afecciones

Los ejemplos adicionales de enfermedades y trastornos tratados adecuadamente por los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el

receptor descriptos en la presente incluyen pancreatitis, dermatitis atópica, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SoJIA), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípido (APS), vasculitis, colangitis esclerosante primaria (PSC), toxicidad acetaminofénica, daño/lesión renal (nefritis, trasplante renal, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo cisplatino, lesión renal aguda (AKI)) , enfermedad celíaca, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (ITP autoinmune), accidente cerebrovascular (ACV, accidente cerebrovascular), infarto de miocardio (MI), enfermedades alérgicas (incluido asma), diabetes, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behçet, síndrome febril asociada a la enzima convertidora de interleuquina 1 (ICE/caspasa–1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), peridontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (gen modulador esencial F–kappa–B (también conocido como IKK gamma o IKKG), reficiencia de HOIL–1 (también conocida como RBCKl), deficiencia de ubiquitina ligase–1 IRP2 hemo–oxidada), síndrome de deficiencia del complejo del ensamblaje de la cadena de ubiquitina lineal (LUBAC), neoplasias hematológicas y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones virales (por ejemplo, tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosomal. Los ejemplos adicionales de enfermedades y trastornos tratados adecuadamente por los inhibidores de la proteína quinasa 1 de interacción con el receptor descripto en la presente incluyen enfermedad de Gaucher o falla orgánica.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades de almacenamiento lisosomal incluyen la enfermedad de Gaucher, GM2 Gangliosidosis, alfa–manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, deficiencia de hexosaminidasa A crónica, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, GM1 gangliosidosis, mucolipidosis, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico libre infantil, deficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa de ácido lisosomal, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosis, deficiencia múltiple de sulfatasa, enfermedad de Niemann–Pick, lipofuscinosis ceroide neuronal, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff , enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay–Sachs y Wolman.

5. Kits

En la presente se proporcionan kits que incluyen un compuesto de la descripción, o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco, o análogo deuterado de este farmacéuticamente aceptable y un envase adecuado. En ciertas formas de realización, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de la descripción, o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco, o análogo deuterado de este farmacéuticamente aceptable y una marca y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, que incluyen las enfermedades o afecciones descriptas en la presente.

En la presente también se incluyen artículos de fabricación que incluyen un compuesto descripto en la presente o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado de este farmacéuticamente aceptable en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada y bolsa intravenosa.

6. Composición farmacéutica y modos de administración

Los compuestos proporcionados en la presente se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descriptos en la presente o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado de este farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre vehículos, coadyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, potenciadores de penetración, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. *Ver,* por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica se puede administrar mediante diversos métodos que incluyen, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica.

En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica se puede administrarse por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalatorio.

Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, mediante inyección. Las formas en las que se pueden incorporar las composiciones farmacéuticas descriptas en la presente para administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones o emulsiones acuosas o oleosas, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

La administración oral puede ser otra vía para la administración de los compuestos descriptos en la presente. La administración puede ser a través, por ejemplo, de cápsulas o comprimidos recubiertos entéricos. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descripto en la presente o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado de este farmacéuticamente aceptable, el ingrediente activo se diluye normalmente por un excipiente y /o encerrado dentro de tal portador que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, grageas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (tal como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.

Las composiciones que incluyen al menos un compuesto descripto en la presente o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado de este farmacéuticamente aceptable se pueden formular de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas disolucionales que contienen reservorios recubiertos con polímero o formulaciones de matriz de fármaco–polímero. Otra formulación para uso en los métodos descriptos en la presente emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos descriptos en la presente en cantidades controladas y se pueden construir para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descripto en la presente o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado de este farmacéuticamente aceptable. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se puede dispersare uniformemente en toda la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, pastillas y cápsulas.

Los comprimidos o pastillas de los compuestos descriptos en la presente se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o pastilla puede incluir un componentes de dosis interna y uno de dosis externa, este último está en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos y

mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe en la presente. En ciertas formas de realización, las composiciones se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal con un efecto local o sistémico. En otras formas de realización, las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una tienda facial o una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Se pueden administrarse composiciones de solución, suspensión o polvo, con preferencia por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

7. Terapia de combinación

En ciertas formas de realización, los compuestos descriptos en la presente se pueden administrar en combinación con al menos otro agente terapéuticamente activo. Los dos o más agentes se pueden coadministrar, coformular o administrar por separado. En ciertas formas de realización, el otro agente terapéuticamente activo se selecciona entre un agente trombolítico, un activador del plasminógeno tisular, un anticoagulante, un inhibidor de la agregación plaquetaria, un agente antimicrobiano (un antibiótico, un antibiótico de amplio espectro, una lactama, un agente antimicobacteriano, un agente antimicrobiano, un antibiótico bactericida, terapia anti–MRSA), un agonista beta de acción prolongada, una combinación de un corticosteroide inhalatorio y un agonista beta de acción prolongada, un agonista beta de acción corta, un modificador de leucotrieno, un anti–IgE, un broncodilatador de metilxantina, un inhibidor de mastocitos, un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, un antagonista del receptor CRTH2/D–prostanoide, un aerosol de inhalación de epinefrina, un inhibidor de fosfodiesterasa, una combinación de un inhibidor de fosfodiesterasa–3 y un inhibidor de fosfodiesterasa–4, un anticolinérgico inhalado de acción prolongada, un antagonista muscarínico, un antagonista muscarínico de acción prolongada, un esteroide de dosis baja, un corticosteroide inhalado, un corticosteroide oral, un corticosteroide tópico, una globulina antitimocítica, talidomida, clorambucilo, un bloqueador de los canales de calcio, un emoliente

tópico, un inhibidor de la ACE, un inhibidor de la recaptación de la serotonina, un inhibidor del receptor de endotelina–1, un agente antifibrótico, un inhibidor de la bomba de protones, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, un agente mucolítico, enzimas pancreáticas, un broncodilatador, una inyección intravítrea oftálmica, un factor de crecimiento endotelial anti–vascular, un agente del factor de crecimiento neurotrófico ciliar, una vacuna contra la gripe trivalente (IIV3) inactivada, una vacuna contra la gripe cuadrivalente (IIV4) inactivada, una vacuna contra la gripe trivalente recombinante, una vacuna contra la gripe atenuada viva cuadrivalente, un agente antiviral, una vacuna contra la gripe inactivada, un factor de crecimiento neurotrófico ciliar, un agente de transferencia génica, un inmunomodulador tópico, inhibidor de calcineurina, un interferón gamma, un antihistamínico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo anti–células T policlonal, un anticuerpo gamma globulina–equina antitimocítica, un anticuerpo globulina antitimocítica de conejo, un antagonista anti–CD40, un inhibidor de JAK y un mAb murino anti–TCR.

Otros ejemplos de agentes terapéuticamente activos incluyen heparina, coumadina, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina HCL, eptifibatida, aspirina, vacomicina, cefeprime, una combinación de piperacilina y tazobactam, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, hidrocortisona, vedolizumab, alicaforsen, remestemcel–L, ixekizumab, tildrakizumab, secukinumab, clorhexidina, doxiciclina, minociclina, fluticasona (propionato de fluticasona, furoato de fluticasona), dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de trimcinolona, flunisolida, furoato de mometasona, ciclesonida, tartrato de arformoterol, fumarato de formoterol , xinafoato de salmeterol, salbutamol (sulfato de albuterol), tartrato de levalbuterol, bromuro de ipratropio, montelukast sódico, zafirlukast, zileuton, omalizumab, teofilina, cromulina sódica, nedocromil sódico, masitinib, AMG 853, indacaterol, E004, reslizumab, salbutamol, bromuro de tiotropio, VR506 , lebrikizumab, RPL554, aflibercept, umeclidinio, maleato de indacterol, bromuro de aclidinio, roflumilast, SCH527123, bromuro de glicoprronio, olodaterol, una combinación de furoato de fluticasona y vilanterol vilanterol, una combinación de propionato de fluticasona y salmeterol, una combinación de furoato de fluticasona y propionato de fluticasona, una combinación de propionato de fluticasona y fumarato de eformoterol dihidrato, una combinación de formoterol y budesonida, una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol, una combinación de furoato de mometasona y fumarato de formoterol dihidrato, una combinación de umeclidinio y vilanterol, una combinación de bromuro de ipratropio y sulfato de

albuterol, una combinación de bromuro de glicopirronio y maleato de indacaterol, una combinación de glicopirrolato y fumarato de formoterol, una combinación de aclidinio y formoterol, isoniazida, etambutol, rifampina, pirazinamida, rifabutina, rifapentina, capreomicina, levofloxacina, moxifloxicina, ofloxacina, etionamida, cicloserina, kanamicina, estreptomicina, viomicina, fumarato de bedaquilina, PNU–100480, delamanid, imatinib, ARG201, tocilizumab, Muromonab–CD3, basiliximab, daclizumab, rituximab, prednisolona, globulina antitimocítica, FK506 (tacrolimus) , metotrexato, ciclosporina, sirolimus, everolimus, micofenolato sódico, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, talidomida, clorambucilo, nifedipina, nicardipina, nitroglicerina, lisinoprilo, diltaizem, fluoxetina, bosentan, epoprostenol, colchicina, ácido para–aminobenzoico, dimetilsulfóxido, D –penicilamina, interferón alfa, interferón gamma (IFN–g)), omeprazol, metoclopramida, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, imatinib, belimumab, ARG201, tocilizumab, ivacftor, dornasa alfa, pancrelipasa, tobramicina, aztreonam, colistimetato de sodio, cefadroxilo monohidrato, cefazolina, cefalexina, cefazolina, moxifloxacina, levofloxacina, gemifloxacina, azitromicina, gentamicina, ceftazidima, una combinación de trimetoprima y sulfametoxazol, cloranfenicol, una combinación de ivacftor y lumacaftor, ataluren, NT–501–CNTF, un agente de transferencia de gen codificador de miosina VIIA (MY07A), ranibizumab, pegaptanib de sodio, NT501, esfingomab humanizado, bevacizumab, oseltamivir, zanamivir, rimantadina, la amantadina, nafcilina, sulfametoxazolem, trimetoprima, sulfasalazina, acetil sulfisoxazol, vancomicina, muromonab–CD3, ASKP– 1240, ASP015K, TOL101, pimecrolimus, hidrocortisona, betametasona, flurandrenolida, triamcinolona, fluocinonida, clobetasol, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, un interferón tipo I sintético recombinante, interferón alfa–2a, interferón alfa–2b, hidroxicina, difenhidramina, flucloxacilina, dicloxacilina, y eritromicina.

Un compuesto descripto en la presente se puede administrare en combinación con otros agentes antiinflamatorios para cualquiera de las indicaciones anteriores, que incluyen corticosteroides orales o tópicos, agentes anti–TNF, ácido 5–aminosalicíclico y preparaciones de mesalamina, hidroxicloroquina, tiopurinas, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de la calcineurina, ácido micofenólico, inhibidores de mTOR, inhibidores de JAK, inhibidores de Syk, agentes biológicos antiinflamatorios, que incluyen agentes biológicos anti–IL6, agentes anti–ILl, agente biológicos anti–ILl 7, anti–CD22, agentes anti–integrina, anti–IFNa, agentes biológicos anti–CD20 O CD4 y otros inhibidores de citoquinas o agentes biológicos a receptores de células T o de células B o interleuquinas.

En el tratamiento de ALS, un compuesto descripto en la presente se puede administrar en combinación con riluzol.

En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se puede administrar un compuesto descripto en la presente en combinación con levodopa, carbodopa o una combinación de estos, pramipexol, ropinirol, rotigotina, selegilina, rasagilina, entacapona, tolcapona, benztropina, trihexifenidilo o amantadina.

En el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se puede administrar un compuesto descripto en la presente en combinación con las terapias de donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, anti–ABeta (amiloide beta) que incluyen aducanumab, crenezumab, solanezumab y gantenerumab, inhibidores de moléculas pequeñas de BACE1 que incluyen verubecestat, AZD3293 (LY3314814), elenbecestat (E2609), LY2886721, PF–05297909, JNJ–54861911, TAK–070, VTP–37948, HPP854, CTS–21166 o terapias anti–tau tales como LMTM (leuco–metiltioninio –bis (hidrometanosulfonato)).

En el tratamiento de la artritis reumatoide, se puede administrar un compuesto descripto en la presente en combinación con ibuprofeno, naproxeno, prednisona, metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina, abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab o tofacitinib.

En el tratamiento de CVA, se puede administrar un compuesto descripto en la presente en combinación con un agente trombolítico (tal como activador de plasminógeno tisular (TPA®), Activase®, Lanoteplase®, Reteplase®, Staphylokinase®, Streptokinase®, Tenecteplase, un anticoagulante (tal como heparina, coumadina, clopidrogel (Plavix®)), y un inhibidor de agregación plaquetaria (tal como diiridamol (Persantine®), ticlopidina HCL (Ticlid®), eptifibatida (Integrillin®), y/o aspirina).

En el tratamiento de SIRS, un compuesto descripto en la presente se puede administrare en combinación con un antibiótico de amplio espectro (tal como vacomicina) u otro tratamiento anti–MRSA (cefeprime (Maxipime®), piperacilina/tazobactam (Zosyn®), carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem), quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, etc.) y esteroides de dosis bajas tales como hidrocortisonas.

En el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (particularmente, enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa), se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente, en combinación con vedolizumab (Entyvio®), alicaforsen o remestemcel–L (Prochymal®). Específicamente, en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (particularmente, enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa), un compuesto descripto en la presente se puede administrar en combinación con alicaforsen o remestemcel–L (Prochymal®). En el tratamiento de la psoriasis, un compuesto descripto en la presente se puede administrar en combinación con ixekizumab, tildrakizumab (MK–3222), o secukinumab (AIN457).

Específicamente, en el tratamiento de la psoriasis, un compuesto descripto en la presente se puede administrar en combinación con ixekizumab o tildrakizumab (MK–3222). En el tratamiento de la periodonitis, puede administrarse un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente en combinación con un agente antimicrobiano (tal como clorhexidina (Peridex®, PerioChip®, PerioGard®, etc.)) o un antibiótico (tal como doxiciclina (Vibrox®, Periostat®, Monodox®, Oracea®, Doryx®, etc.) o minociclina (Dynacin®, Minocin®, Arestin®, Dynacin®, etc.).

En el tratamiento del asma, un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente se puede administrar en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS) tal como propionato de fluticasona (Flovent®), dipropionato de beclometasona (QVAR®), budesonida (Pulmicort), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), flunisolida (Aerobid®), fuorato de mometasona (Asmanex® Twisthaler®) o Ciclesonida (Alvesco®)), un agonista beta de acción prolongada (LABA) tal como fumarato de formoterol (Foradil®), xinafoato de salmeterol (Serevent®), una combinación de un ICS y LABA (tal como furoato de fluticasona y vilanterol (Breo Ellipta®), inhalación de formoterol/budesonida (Symbicort®), dipropionato de beclometasona/formoterol (Inuvair®) y propionato de fluticasona/salmeterol Advair®), un agonista beta de acción corta (SABA) tal como sulfato de albuterol (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, Solución de Inhalación AccuNeb®), tartrato de levalbuterol (Xopenex® HFA), bromuro de ipratropio/albuterol (Combivent® Respimat®), bromuro de ipratropio (Atrovent® HFA), un modificador de leucotrienos (tal como montelukast sódico (Singulair®), zafirlukast (Accolate®) o zileuton (Zyflo®), y anti–IgE (tal como como omalizumab (Xolair®)), un broncodilatador de metilxantina (tal como teofilina (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®,

Labid®, Lanophyllin®, Quibron–T®, Slo–Bid®, Slo–Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophylate®, T–Phyll®, Theo–24®, Theo–Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni–dur®, Uniphyl®), un inhibidor de mastocitos (tal como cromulin sódico (Nasalcrom®) y nedocromil sódico (Tilade®)), un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) tal como furoato de mometasona/fumarato de formoterol dihidratado (Dulera®)).

Otros agentes que pueden ser adecuados para usar en la terapia de combinación en el tratamiento del asma incluyen un inhibidor de la proteína tirosina quinasa (masitinib), antagonista del receptor CRTH2/D–prostanoide (AMG 853), indacaterol (Arcapta® Neohaler®), aerosol para inhalación de epinefrina (E004), furoato de fluticasona/propionato de fluticasona, inhalación de vilanterol/furoato de fluticasona en polvo (Relovair™), propionato de fluticasona/fumarato de eformoterol dihidratado (Flutiform®), reslizumab, inhalación de polvo seco de salbutamol, bromuro de tiotropio (Spiriva®HandiHaler®), formoterol/budesonida (Symbicort®SMART®), furoato de fluticasona (Veramyst®), Vectura VR506, lebrikizumab (RG3637), una combinación de fosfodiesterasa (PDE) –3 e inhibidor de (PDE) –4 (RPL554).

En el tratamiento de la EPOC se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente, en combinación con un LABA (tal como xinafoato de salmeterol (Serevent), umeclidinio/vilanterol (Anuro Ellipta®), umeclidinio (Incruse Ellipta®), tartrato de arformoterol (Brovana®), polvo de inhalación de fumarato de formoterol (Foradil®), maleato de indaterol (Arcapta® Neohaler®), o propionato de fluticasona/fumarato de formoterol deshidratado (Flutiform®)), un anticolinérgico inhalatorio de acción prolongada (o antagonista muscarínico, tal como bromuro de tiotropio (Spiriva®) y bromuro de aclidinio (Tudorza® Pressair®), un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE–r) (tal como roflumilast, Daliresp®), una combinación de ICS/LABA (tal como furoato de fluticasona y vilanterol (Breo Ellipta ®), propionato de fluticasona/salmeterol (Advair®), budesonida/formoterol (Symbicort®), mometasona/formoterol (Dulera®), bromuro de ipratropio/sulfato de albuterol (Duoneb®, Atrovent®), albuterol/ipratropio (Combivent Respimat®), un SABA (tal como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y sulfato de albuterol (ProAir®, Proventil®)), y un ICS (tal como budesonida (Pulmicort®) y propionato de fluticasona (Flovent®), dipropionato de beclometasona (QVAR®).

[Otros agentes que pueden ser adecuados para usar en la terapia de combinación en el tratamiento de la EPOC incluyen SCH527123 (un antagonista de CXCR2), bromuro de glicopironio ((NVA237 maleate ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®), glicopirrolato y fumarato de formoterol (PT003), maleato de indacaterol (QVA149), olodaterol (Striverdi® Respimat®), tiotropio (Spiriva®)/olodaterol (Striverdi® Respimat®) e inhalación de aclidinio/formoterol.

En el tratamiento de una infección por micobacterias (tuberculosis), se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente en combinación con un agente antimicobacteriano (tal como isoniazida (INH), etambutol (Myambutol®), rifampina (Rifadin®) y pirazinamida (PZA)) un antibiótico bactericida (tal como rifabutina (Mycobutin®) o rifapentina (Priftin®)), un aminoglucósido (capreomicina), una fluorquinolona (levofloxacina, moxifloxicina, ofloxacina), tioamida (etionamida), ciclosporina (Sandimmune®), ácido para–aminosalicílico (Paser®), cicloserina (Seromicina®), kanamicina (Kantrex®), estreptomicina, viomicina, capreomicina (Capastat®), fumarato de bedaquilina (Sirturo®), oxazolidinona (Sutezolid®) o delamanida OPC – 67683).

Específicamente, en el tratamiento de una infección por micobacterias (tuberculosis), se puede administrar un compuesto descripto en la presente en combinación con un agente antimicobacteriano (tal como isoniazida (INH), etambutol (Myambutol®), rifampina (Rifadin®) y pirazinamida (PZA)) un antibiótico bactericida (tal como rifabutina (Mycobutin®) o rifapentina (Priftin®)), un aminoglucósido (Capreomicina®), una fluorquinolona (levofloxacina, moxifloxicina, ofloxacina), tioamida (etionamida), cicloserina (Seromicina®), kanamicina (Kantrex®), estreptomicina, viomicina, capreomicina (Capastat®), fumarato de bedaquilina (Sirturo®), oxazolidinona (Sutezolid®) o delamanida (OPC–67683).

En el tratamiento de la esclerodermia sistémica, se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente en combinación con un corticosteroide oral (tal como prednisolona (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo–Pred), un agente inmunosupresor (tal como metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), ciclosporina (Sandimmune®), globulina antitimocítica (Atgam®), micofenolato mofetilo (CellCept®), ciclofosfamida (Cytoxan®), FK506 (tacrolimus), talidomida (Thalomid®), clorambucilo (Leukeran®), azatioprina (Imuran®, Azasan®)), un bloqueante de los canales de calcio (tal como nifedipina (Procardia®, Adalat®) o nicardipina (Cardene®), un emoliente tópico (ungüento de

nitroglicerina), un inhibidor de la ACE tal como lisinopril (Zestril®, Prinivil®), diltiazem (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como fluoxetina (Prozac®)), inhibidor del receptor de endotelina–1 (tal como bosentan (Tracleer®) o epoprostenol (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)), un agente anti–fibrótico (tales como colchicinas (Colcrys®), ácido para–aminobenzoico (PABA), dimetilsulfóxido (KMSO) y D–penicilamina (Cuprimine®, Depen®), interferón alfa e interferón gamma (INF–g)), un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol (Prilosec®), metoclopramida (Reglan®), lansoprazol Prevacid®), esomeprazol (Nexium®), pantoprazol (Protonix®), rabeprazol (Aciphex®) o imatinib (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), belimumab (Benlysta®), tocilizumab (Actema®).

Específicamente, en el tratamiento de la esclerodermia sistémica, se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente en combinación con un corticosteroide oral (tal como prednisolona (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo–Pred), globulina antitimocítica (Atgam®), FK506 (tacrolimus), talidomida (Thalomid®), clorambucilo (Leukeran®), un bloqueante de los canales de calcio (tal como nifedipina (Procardia®, Adalat®) o nicardipina (Cardene®), un emoliente tópico (ungüento de nitroglicerina), un inhibidor de la ACE (tal como lisinopril (Zestril®, Prinivil®), diltiazem (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como fluoxetina (Prozac®)), un inhibidor del receptor de endotelina–1 (tal como bosentan (Tracleer®) o epoprostenol (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)) un agente antifibrótico (tales como colchicinas (Colcrys®),ácido para–aminobenzoico (PABA), dimetilsulfóxido (KMSO) y D–penicilamina (Cuprimine®, Depen®), interferón alfa e interferón gamma (INF–g)), un inhibidor de la bomba de protones (tal como el omeprazol (Prilosec®), metoclopramida (Reglan®), lansoprazol (Prevacid®), esomeprazol (Nexium®), pantoprazol (Protonix®), rabeprazol (Aciphex®) o imatinib (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical) o tocilizumab (Actema®).

En el tratamiento de la fibrosis quística, se puede administrar un compuesto como se describe en la presente en combinación con un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (ivacftor (Kalydeco®)), un agente mucolítico (tal como dornasa alfa (Pulmozyme®)), enzimas pancreáticas (tal como Pancrelipasa (Creon®, Pancreaze®, Ultresa®, Zenpep®)), un broncodilatador (tal como albuterol (AccuNeb®, ProAir®, Proventil HFA®, VoSpire

ER®, Ventolin HFA®)), un antibiótico (que incluyen inhalatorio, oral o parenteral, tal como solución de tobramicina para inhalación (TOBI®, Bethkis®, TOBI Podhaler®), inhalación de aztreonam (Azactam®, Cayston®), colistimetato sódico (Coly Micina®), cefalosporinas (cefadroxil monohidrato (Duricef®), cefazolina (Kefzol®), cefalexina (Keflex®), cefazolina (Ancef®, etc.), fluoroquinolonas (moxifloxacina, levofloxacina, gemifloxacina, etc.), azitromicina (Zithromax®), gentamicina (Garamicina®), piperacilina/tazobacam (Zosyn®), cefalexina (Keflex), ceftazidima (Fortaz, Tazicef), ciprofloxina (Cipro XR, Proquin XR), trimetoprima/ sulfametoxazol (Bactrim DS, Septra DS), cloranfenicol) o ivacftor (Kalydeco®/lumacaftor (VX–809), ataluren (Translarna®), o con bromuro de tiopropio (Spiriva® Handihaler®) como complemento a la terapia estándar.

En el tratamiento de la retinitis pigmentosa, un compuesto tal como se describe en la presente se puede administrar en combinación con un factor de crecimiento neurotrófico ciliar (NT–501–CNTF) o un agente de transferencia génica, UshStat®.

En el tratamiento de la degeneración macular, se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente en combinación con inyecciones intravítreas oftálmicas (afibercept (Eylea®)) o con un inhibidor del factor de crecimiento endotelial anti–vascular (VEGF) (tal como ranibizumab (Lucentis®) o pegaptanib sódico (Macugen®)), un factor de crecimiento neurotrófico ciliar (NT501), iSONEP® o bevacizumab (Avastin®).

En el tratamiento de la gripe, se puede administrar un compuesto como se describe en la presente en combinación con una vacuna contra la gripe inactivada trivalente (IIV3) (tal como Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), una vacuna contra la gripe inactivada cuadrivalente (IIV4) (tal como Fluarix® Quadrivalent, Flulaval® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent), una vacuna contra la gripe recombinante trivalente (tal como FluBlok®), una vacuna contra la gripe viva atenuada cuadrivalente (tal como FluMist® Quadrivalent), un agente antiviral (tal como oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®), rimantadina (Flumadine®), o amantadina (Symmetrel®)), o Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel, o VaxiGrip®

En el tratamiento de una infección por estafilococo, se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente en combinación con un

antibiótico (tal como a–lactama cefalosporina (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, etc.), nafcilina (Unipen®), una sulfonamida (sulfametoxazol y trimetoprima (Bacrim®, Septra®) sulfasalazina (Azulfidine®), acetilsulfisoxazol (Gantrisin®), etc.) o vancomicina (Vancocin®)).

En el tratamiento del rechazo del trasplante, un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente se puede administrar en combinación con una dosis alta de corticosteroide (tal como prednisona (Deltasone®), metilprednisolona (SoluMedrol®), etc.), un inhibidor de calcineurina (tal como ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®, Gengraf®), tacrolimus (Prograf®, Astragraf XL®)), un inhibidor de mTor (tal como sirolimus (Rapamune®) o everolimus (Afinitor®)), un agente antiproliferativo (tal como azatioprina (Imuran®, Azasan®), micofenolato mofetilo (CellCept®) o micofenolato sódico (Myfortic®)), un anticuerpo monoclonal (tal como muromonab–CD3 (Orthoclone OKT3®)), un antagonista del receptor de interleuquiina–2 Basiliximab®, Simulect®), daclizumab (Zenapax®) o rituximab (Rituxan®)), un anticuerpo policlonal anti–células T (tal como gamma globulina equina antitimocítica (Atgam®) o globulina antitimocítica–conejo Thymoglobulin®), un antagonista anti–CD40 (ASKP–1240), un inhibidor de JAK (ASP015K), o un mAb murino anti–TCR (TOL101).

Específicamente, en el tratamiento del rechazo de trasplante, un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente se puede administrar en combinación con un anticuerpo monoclonal (tal como muromonab–CD3 (Orthoclone OKT3®)), un anticuerpo policlonal anti–células T (tal como gammaglobulina–equino antitimocítica (Atgam®) globulina–conejo o antitimocito (Thymoglobulin®)). Un antagonista anti–CD40 (ASKP–1240), un inhibidor de JAK (ASP015K), o un mAb murino anti–TCR (TOL101).

En el tratamiento de la dermatitis atópica, se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripta en la presente en combinación con un inmunomodulador tópico o inhibidor de calcineurina (tal como pimecrolimus (Elidel®) o ungüento de tacrolimus (Protopic®)), un corticosteroide tópico (tal como hidrocortisona (Synacort®, Westcort®), betametasona (Diprolene®), flurandrenolida (Cordan®), fluticasona (Cutivate®), triamcinolona (Kenalog®), fluocinonida (Lidex®) y clobetasol (Temovate®)), un corticosteroide oral (tal como hidrocortisona (Cortef®), metilprednisolona (Medrol®) o prednisolona (Pediapred®, Prelone®), un inmunosupresor (tal como ciclosporina (Neoral®) o interferón gamma (Alferon N®,

Infergen®, Intron A, Roferon–A®), un antihistamínico (para picazón como Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), un antibiótico (tal como los derivados de penicilina flucloxacilina (Floxapen®) o dicloxacilina (Dynapen®), eritromicina (Eryc®, T–Stat®, Erythra–Derm®, etc.)), un agente inmunosupresor no exteroide (tal como azatioprina (Imuran®, Azasan®), metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), ciclosporina (Sandimmune®) o micofenolato mofetilo (por ejemplo, Stat®, Erythra–Derm®, etc.) CellCept®)).

Específicamente, en el tratamiento de la dermatitis atópica, se puede administrar un compuesto de cualquier fórmula descripta en la presente en combinación con un inmunomodulador tópico o inhibidor de calcineurina (tal como pimecrolimus (Elidel®) o ungüento de tacrolimus (Protopic®)), un corticosteroide tópico (tal como hidrocortisona (Synacort®, Westcort®), betametasona (Diprolene®), flurandrenolida (Cordan®), fluticasona (Cutivate®), triamcinolona (Kenalog®), fluocinonida (Lidex®) y clobetasol (Temovate®), un corticosteroide oral (tal como hidrocortisona (Cortef®), metilprednisolona (Medrol®) o prednisolona (Pediapred®, Prelone®), un interferón gamma (Alferon N®, Infergen®, Intrón A, Roferon A®)), un antihistamínico (para picazón tal como Atarax®, Vistaril®, Benadryl®) o un antibiótico (tal como los derivados de penicilina flucloxacilina (Floxapen®) o dicloxacilina (Dynapen®), eritromicina (Eryc®, T–Stat®, Erythra–Derm® , etc.)).

En el tratamiento de las quemaduras, por ejemplo, una lesión por quemadura o un shock por quemadura, un compuesto de cualquier fórmula descripto en la presente se puede administrar solo o en combinación con un agente antimicrobiano, típicamente un antibiótico tópico (crema de crema de acetato de mafenida, crema de sulfadiazina de plata) y/o un analgésico (analgésicos opioides, por ejemplo, morfina, oxicodona). Otros agentes terapéuticos que pueden ser útiles para el tratamiento de quemaduras incluyen retinoides y pirfenidona.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona e un agente trombolítico, un activador de plasminógeno tisular, un anticoagulante y un inhibidor de la agregación plaquetaria. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona entre heparina, coumadina, clopidrogel, dipiridamol, ticlopidina HCL, eptifibatida y aspirina. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por quinasa tratado con estos agentes es un accidente cerebrovascular.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un antibiótico de amplio espectro, un tratamiento anti–MRSA y un esteroide de dosis baja. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona entre vancomicina, cefeprime, una combinación de piperacilina y tazobactam, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina e hidrocortisona. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado con estos agentes es síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo es alicaforsen o remestemcel–L. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado on estos agentes es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo es ixekizumab, o tildrakizumab. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por quinasa tratado con estos agentes es psoriasis.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo es un agente antimicrobiano o un antibiótico. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de clorhexidina, doxiciclina y minociclina. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado on estos agentes es periodonitis.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un corticosteroide inhalatorio, un agonista beta de acción prolongada, una combinación de un corticosteroide inhalatorio y un agonista beta de acción prolongada, un agonista beta de acción corta, un modificador de leucotrieno, un anti–IgE, un broncodilatador de metilxantina, un inhibidor de mastocitos y un antagonista muscarínico de acción prolongada. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, acetonida de trimcinolona, flunisolida, fuorato de mometasona, o ciclesonida, fumarato de formoterol, xinafoato de salmeterol, una combinación de furoato de fluticasona y vilanterol, una combinación de inhalación de formoterol y budesonida, una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol, una combinación de propionato de fluticasona y salmeterol, sulfato de albuterol, tartrato de levalbuterol, una

combinación de bromuro de ipratropio y albuterol, bromuro de ipratropio, montelukast de sodio, zafirlukast, zileuton, omalizumab teofilina, cromulina de sodio, nedocromil de sodio y una combinación de furoato de mometasona y fumarato de formoterol dihidrato. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, un antagonista del receptor CRTH2/D–prostanoide, un aerosol de inhalación de epinefrina y una combinación de un inhibidor de la fosfodiesterasa–3 y un inhibidor de la fosfodiesterasa–4. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de masitinib, AMG 853, indacaterol, E004, una combinación de furoato de fluticasona y propionato de fluticasona, una combinación de furoato de fluticasona y vinanterol, una combinación de propionato de propionato de fluticasona y fumarato de eformoterol dihidrato, reslizumab, salbutamol, bromuro de tiotropio, una combinación de formoterol y budesonida, furoato de fluticasona, VR506, lebrikizumab y RPL554. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por quinasa tratado con estos agentes es asma.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un agonista beta de acción prolongada, un antagonista anti–colinérgico o muscarínico inhalatorio de acción prolongada, un inhibidor de la fosfodiesterasa, una combinación de un corticosteroide inhalatorio de acción prolongada, un agonista beta de acción corta, un agonista beta de acción corta y un corticosteroide inhalatorio. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de salmeterol, xinafoato, una combinación de umeclidinio y vilanterol, umeclidinio, tartrato de arformoterol, fumarato de formoterol, maleato de indacterol, una combinación de propionato de fluticasona y fumarato de eformoterol dihidrato, bromuro de tiotropio, bromuro de aclidinio, roflumilast, una combinación de furoato de fluticasona y vilanterol, una combinación de propionato de fluticasona y salmeterol, una combinación de budesonida y formoterol, una combinación de mometasona y formoterol, una combinación de bromuro de ipratropio y sulfato de albuterol, una combinación de albuterol e ipratropio, bromuro de ipratropio, sulfato de albuterol, budesonida, propionato de fluticasona y dipropionato de beclometasona. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de SCH527123, bromuro de glicoprronio, una combinación de bromuro de glicopirronio y maleato de indacaterol, una combinación de glicopirrolato y fumarato de formoterol, maleato de indacaterol, olodaterol, tiotropio, olodaterol y una combinación de aclidinio y formoterol. En

ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado en estos agentes es EPOC.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo es un agente antimicobateriano o un agente bactericida. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de isoniazida, etambutol, rifampina, pirazinamida, rifabutina, rifapentina, capreomicina, levofloxacina, moxifloxicina, ofloxacina, etionamida, cicloserina, kanamicina, estreptomicina, viomicina, fumarato de bedaquilina, PNU–100480 y delamanida. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por quinasa tratado con estos agentes es una infección micobacteriana.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un corticosteroide oral, un corticosteroide tópico, una globulina antitimocítica, talidomida, clorambucilo, un bloqueador de los canales de calcio, un emoliente tópico, un inhibidor de ACE, un inhibidor de la recaptación de la serotonina, un inhibidor del receptor de endotelina–1, un agente antifibrótico, un inhibidor de la bomba de protones o imatinib, ARG201, y tocilizumab. En ciertas formas de realización, el al menos un agente activo se selecciona de prednisolona, globulina antitimocítica, FK506 (tacrolimus), talidomida, clorambucilo, nifedipina, nicardipina, ungüento de nitroglicerina, lisinopril, diltiazem, fluoxetina, bosentan, epoprostenol, colchicinas, ácido paraaminobenzoico, dimetil sulfóxido, D–penicilamina, interferon alfa, interferón gamma (INF–g)), omeprazol, metoclopramida, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, imatinib, ARG201, y tocilizumab. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado en estos agentes es esclerodermia sistémica.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, un agente mucolítico, enzimas pancreáticas, un broncodilatador, un antibiótico, o ivacftor/lumacaftor, ataluren, y bromuro de tiopropio. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de ivacftor, dornasa alfa, pancrelipasa, albuterol, tobramicina, aztreonam, colistimetato sódico, cefadroxil monohidrato, cefazolina, cefalexina, cefazolina, moxifloxacina, levofloxacina, gemifloxacina, azitromicina, gentamicina, piperacilina/tazobacam, ceftazidime, ciprofloxina, trimetoprima/sulfametoxazol, cloranfenicol, o ivacftor/lumacaftor, ataluren, y bromuro de tiopropio. En ciertas

formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado on estos agentes es fibrosis quística.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo es un factor de crecimiento neurotrófico o un agente de transferencia de genes. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo es NT–501–CNTF o un agente de transferencia de genes que codifica miosina VIIA (MY07A). En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado on estos agentes es retinitis pigmentosa.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de Inyecciones oftálmicas intravítreas, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial anti–vascular y un agente de factor de crecimiento neurotrófico ciliar. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de afibercept, ranibizumab, pegaptanib sódico, NT501, esfingomab humanizado, y bevacizumab. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado en estos agentes es degeneración macular.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de una vacuna contra la gripe trivalente (IIV3) inactivada, una vacuna contra la gripe inactivada (IIV4) cuadrivalente, una vacuna contra la gripe trivalente recombinante, una vacuna contra la gripe atenuada viva cuadrivalente, un agente antiviral, una vacuna contra la gripe inactivada. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de oseltamivir, zanamivir, rimantadina, o amantadina. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por quinasa tratado con estos agentes es gripe.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de una beta–Lactama, nafcillina, sulfametoxazolem, trimetoprima, sulfasalazina, acetil sulfisoxazol, y vancomicina. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por quinasa tratado con estos agentes es una infección estadilocócica.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo anti–células T policlonal, un anticuerpo gamma globulina–equina antitimocítica, un anticuerpo

globulina antitimocítica de conejo, un antagonista anti–CD40, un inhibidor de JAK y un mAb murino anti–TCR.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de muromonabCD3, ASKP–1240, ASP015K, y TOL101. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado en estos agentes es rechazo de trasplante.

En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de un inmunomodulador tópico o un inhibidor de calcineurina, un corticosteroide tópico, un corticosteroide oral, un interferón gamma, una antihistamina, o un antibiótico. En ciertas formas de realización, el al menos otro agente terapéuticamente activo se selecciona de pimecrolimus, tacrolimus, hidrocortisona, betametasona, flurandrenolida, fluticasona, triamcinolona, fluocinonida, clobetasol, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, una proteína interferón alfa, un interferón sintético tipo I recombinante, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, hidroxizina, difenidramina, flucloxacilina, dicloxacilina y eritromicina. En ciertas formas de realización, la enfermedad o trastorno tratado en estos agentes es dermatitis atópica.

8. Dosificación

El nivel de dosis específica de un compuesto de la presente solicitud para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis se puede expresar como un número de miligramos de un compuesto descripto en la presente por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Pueden ser apropiadas dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg. En ciertas formas de realización, pueden ser apropiadas aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg. En otras formas de realización, puede ser apropiada una dosis entre 0,5 y 60 mg/kg. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan dosis entre sujetos de tamaño muy dispares, tal como ocurre cuando se usa el fármaco tanto en niños como en seres humanos adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano tal como un perro a una dosis adecuada para un sujeto humano.

La dosis diaria también se puede describir como la cantidad total de un compuesto descripto en la presente administrado por dosis por día. La dosis diaria de un compuesto descripto en la presente puede estar entre aproximadamente 1 mg y 4.000 mg, entre aproximadamente 2.000 a 4.000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 2.000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 1.000 mg/día, entre aproximadamente 10 a 500 mg/día, entre aproximadamente 20 a 500 mg/día, entre aproximadamente 50 a 300 mg/día, entre aproximadamente 75 a 200 mg/día, o entre aproximadamente 15 a 150 mg/día.

Cuando se administra por vía oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede estar entre 1 mg y 1.000 mg, entre aproximadamente 1.000–2.000 mg/día, entre aproximadamente 10–500 mg/día, entre aproximadamente 50–300 mg/día, entre aproximadamente 75–200 mg/día, o entre aproximadamente 100–150 mg/día.

Los compuestos de la presente solicitud o sus composiciones se pueden administrar una, dos, tres, cuatro veces al día, utilizando cualquier modo adecuado descripto anteriormente. Además, la administración o tratamiento con los compuestos se puede continuar durante cierto número de días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento puede continuar durante al menos 7 días, 14 días, 28 días, para un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia del cáncer, y se alternan frecuentemente con períodos de reposo de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente de aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre ciclos. Los ciclos de tratamiento, en otras formas de realización, también pueden ser continuos.

En ciertas formas de realización, el método comprende administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 800 mg de un compuesto descripto en la presente y aumentar la dosis por incrementos hasta que se logra la eficacia clínica. Se pueden usar incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50, o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis se puede aumentar diariamente, cada dos días, dos veces por semana, o una vez por semana.

9. Síntesis de los compuestos

Los compuestos pueden prepararse utilizando los métodos divulgados en la presente y sus modificaciones rutinarias, que serán evidentes dada la divulgación de la presente y métodos bien conocidos en la técnica. Pueden utilizarse métodos

sintéticos convencionales bien conocidos además de las enseñanzas contenidas en la presente. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente puede llevarse a cabo como se describe en los siguientes ejemplos. Si se encuentran disponibles, es posible comprar los reactivos en el comercio, por ejemplo, por ejemplo de Sigma Aldrich o de otros proveedores de productos químicos.

Los compuestos de la divulgación pueden prepararse utilizando los métodos divulgados en la presente y sus modificaciones rutinarias, que serán evidentes dada la divulgación de la presente y métodos bien conocidos en la técnica. Pueden utilizarse métodos sintéticos convencionales bien conocidos además de las enseñanzas contenidas en la presente. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente puede llevarse a cabo como se describe en los siguientes ejemplos. Si se encuentran disponibles, es posible comprar los reactivos en el comercio, por ejemplo, a Sigma Aldrich o a otros proveedores de productos químicos

Los compuestos de esta divulgación pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando por ejemplo los siguientes métodos y procedimientos generales. Debe tenerse presente que cuando están dadas las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares entre los reactivos, solventes, presiones, etc.), también es posible utilizar otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar de acuerdo con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero tales condiciones puede ser determinadas por el experto en el arte y mediante procedimiento de optimización rutinarias.

Adicionalmente, como será evidente para las personas con pericia en la especialidad, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que determinados grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales como también las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en: Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley–Interscience, y las referencias mencionadas allí.

Por otra parte, los compuestos de esta divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Por lo tanto, si se desea, tales compuestos pueden prepararse

o aislarse en forma de estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros puros no como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. La totalidad de tales estereoisómeros (y sus mezclas enriquecidas) está incluida dentro de los alcances de esta divulgación, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o sus mezclas enriquecidas) pueden prepararse utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en el arte. Como alternativa, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse utilizando, por ejemplo, la cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral, y similares.

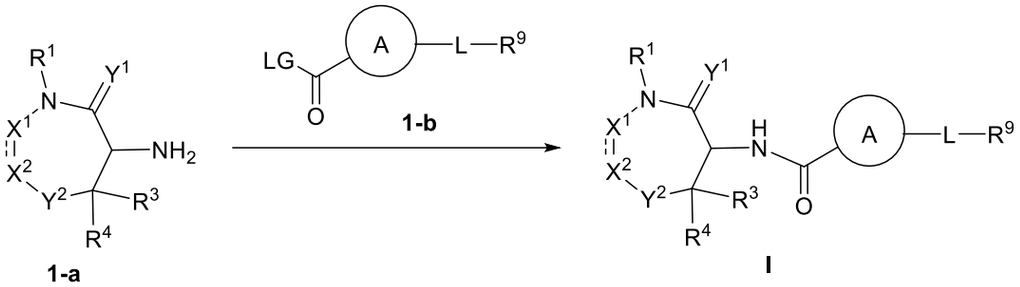
Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o se los puede preparar mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de ellos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida pueden obtenerse de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka–Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1–15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1–5, y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) Organic Reactions, Volumes 1–40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Los términos "solvente", "solvente orgánico inerte" o " solvente inerte" se refieren a un solvente que es inerte bajo las condiciones de la reacción que se describen junto con ellas (e incluyen, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique otra cosa, los solventes utilizados en las reacciones de la presente divulgación son solventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

El término "q. s." significa adicionar una cantidad suficiente para lograr una función enunciada, por ejemplo, para llevar una solución hasta el volumen deseado (es decir, 100%).

El Esquema 1 muestra la síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde LG es un grupo saliente y X^1, X^2, Y^1, Y^2, A, L, R^2, R^3, R^4 y R^9, son como se definen en la presente.

Esquema 1

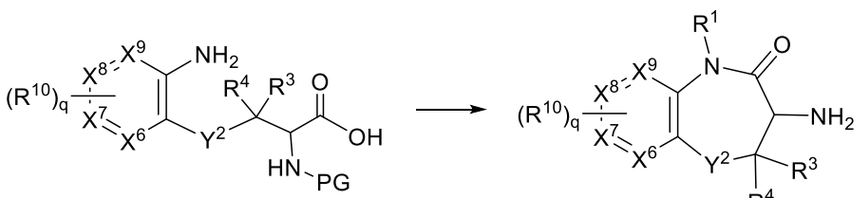


Como se representa en el Esquema 1, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar poniendo en contacto un compuesto **1–a** apropiadamente sustituido con el compuesto **1–b**, en condiciones de reacción estándar de formación de enlaces amida. Como es típico en las reacciones de acoplamiento de péptidos, se puede usar un agente activante para facilitar la reacción. Los agentes de acoplamiento apropiados (o agentes activantes) son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, carbodiimidas (por ejemplo, N,N'–diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'–diciclopentilcarbodiimida, N,N'–diisopropilcarbodiimida (DIC), 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N–t–butil–N–metilcarbodiimida (BMC), N–t–butil–N–etilcarbodiimida (BEC), 1,3–bis(2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–ilmetil)carbodiimida (BDDC), etc.), anhídridos (por ejemplo, anhídridos simétricos, mixtos o cíclicos), ésteres activados (por ejemplo, derivados de éster activados con fenilo, éster activado p–hidroxámico, hexafluoroacetona (HFA), etc.), acilazoles (acilimidazoles usando CDI, acilbenzotriazoles, etc.), acilazidas, haluros de ácido, sales de fosfonio (HOBt, PyBOP, HOAt, etc.), sales de aminio / uronio (por ejemplo, sales de tetrametilaminio, sales de bispirrolidinoaminio, sales de bispiperidinoaminio, sales de imidazolio uronio, sales de pirimidinio, sales de uronio derivadas de N,N,N'–trimetil–N'–fenilurea, reactivos de acoplamiento de aminio/uronio a base de morfolino, sales de antimoniato uronio, etc.), reactivos de organofósforo (por ejemplo, derivados de ácido fosfínico y fosfórico), reactivos de organoazufre (por ejemplo, derivados de ácido sulfónico), reactivos de acoplamiento de triazina (por ejemplo, 2–cloro–4,6–dimetoxi–1,3,5–triazina, cloruro de 4–(4,6–dimetoxi–1,3,5–triazin–2–il)–4–metilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4–(4,6–dimetoxi–1,3,5–triazin–2–il)–4 metilmorfolinio, etc.), reactivos de acoplamiento de piridinio (por ejemplo, reactivo de Mukayama, reactivos de acoplamiento de tetrafluoroborato de piridinio, etc.), reactivos soportados por polímero (por ejemplo, carbodiimida unida a polímero, TBTU unida a polímero, 2,4,6–tricloro–1,3,5–triazina unida a polímero, HOBt unida a

polímero, HOSu unida a polímero, IIDQ unida a polímero, EEDQ unida a polímero, etc.), y similares (ver, por ejemplo, El–Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557–6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60:2447–2467). Los compuestos de la fórmula **1–a** y **1–b** para usar en el Esquema 1 se pueden obtener como se describe en los esquemas y los ejemplos proporcionados en la presente o de métodos sintéticos convencionales conocidos en el arte usando materiales de partida apropiados.

El Esquema 2 muestra una síntesis de ejemplo para compuestos que contienen un anillo 6,7 fusionado y donde Y^1 es O. En el Esquema 2, PG es un grupo protector (por ejemplo, BOC) y X^6, X^7, X^8, X^9, Y^2, q, R^1, R^3, R^4 y R^{10} son como se definen en la presente.

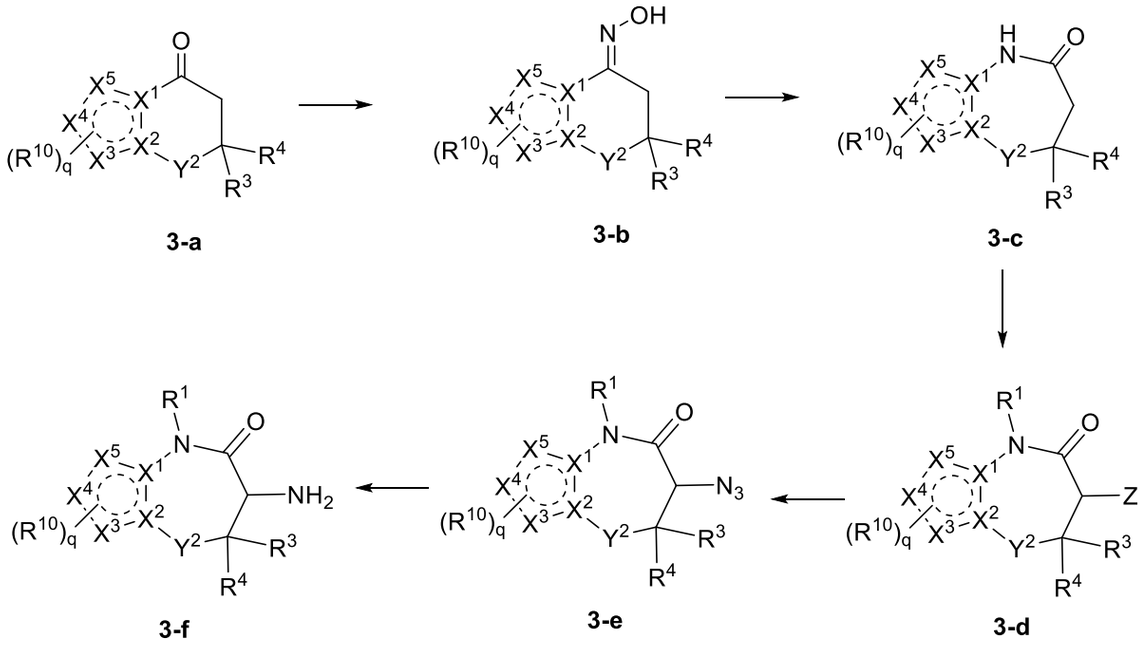
Esquema 2



En el Esquema 2, **2–a** apropiadamente sustituido se puede ciclar en condiciones de reacción estándar de formación de enlaces amida (por ejemplo, como se describió con anterioridad). Los compuestos de la fórmula **2–a** se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar como se describe en los Ejemplos proporcionados en la presente o a partir de métodos de síntesis convencionales conocidos en el arte usando materiales de partida apropiados. Además, los grupos funcionales deseados a Y^2, R^1, R^3, R^4 y R^{10} se pueden instalar antes o después de ciclación empleando métodos de síntesis convencionales conocidos en el arte (por ejemplo, halogenación, reducción, oxidación, olefinación, alquilación, etc.).

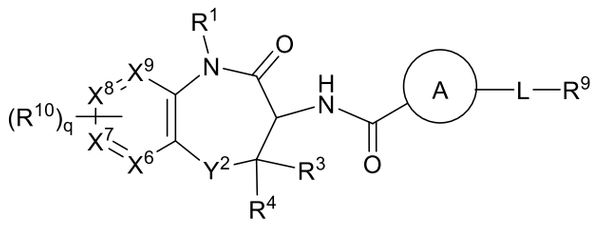
El Esquema 3 muestra una síntesis de ejemplo para compuestos que contienen un anillo 5,7 fusionado y donde Y^1 es O. En el Esquema 3, Z es halo y X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, Y^2, q, R^1, R^3, R^4 y R^{10} son como se definen en la presente.

Esquema 3



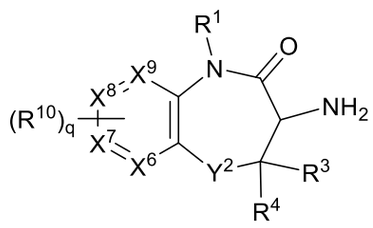
En el Esquema 3, **3–a** apropiadamente sustituido puede entrar en contacto con clorhidrato de hidroxilamina en condiciones de reacción suficientes para proporcionar **3–b**. La expansión del anillo de **3–b** para proporcionar lactama **3–c** se puede llevar a cabo poniendo en contacto la oxima **3–b** con pentóxido de fósforo. De modo alternativo, la lactama **3–c** se puede proporcionar poniendo en contacto **3–a** con azida de sodio en la presencia de ácido sulfúrico. La α–Halogenación de **3–c** usando un reactivo apropiado (por ejemplo, NBS, yodotrimetilsilano, etc.) y N–alquilación opcional del nitrógeno de azapanona con un compuesto de la fórmula R^1–LG, donde LG es un grupo saliente apropiado (por ejemplo, halo) proporciona **3–d**. La puesta en contacto de **3–d** con azida de sodio da como resultado **3–e**. La reducción de la azida en **3–e** (por ejemplo, hidrogenación, trifenilfosfina, etc.) proporciona **3–f**. Los compuestos de la fórmula **3–a** se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar como se describe en los Ejemplos proporcionados en la presente o a partir de métodos de síntesis convencionales conocidos en el arte usando materiales de partida apropiados. Además, grupos funcionales alternativos se pueden instalar a cualquier punto antes, durante o después de las etapas mostradas en el Esquema 3 empleando métodos de síntesis convencionales conocidos en el arte (por ejemplo, halogenación, reducción, oxidación, olefinación, alquilación, etc.).

Además se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula II:



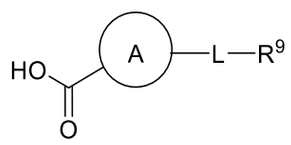
II

o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, que comprende la puesta en contacto de un compuesto de la fórmula XVI o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros:



XVI

y poner en contacto un compuesto de la fórmula XVI o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, con un compuesto de la fórmula XVII:



XVII

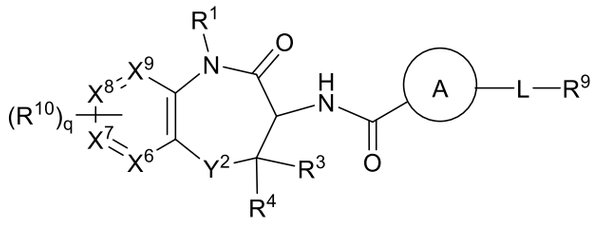
en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula II o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, en donde

Y^2 es –O–, –S– o $–NR^5–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido; y

L, anillo A, q, R^1, R^3, R^4, R^9, R^{10}, X^6, X^7, X^8 y X^9 son como se definen en la presente.

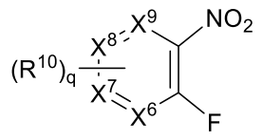
En determinadas formas de realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula II:



II

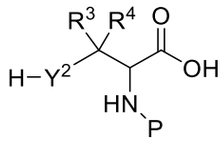
o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, que comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de la fórmula X:



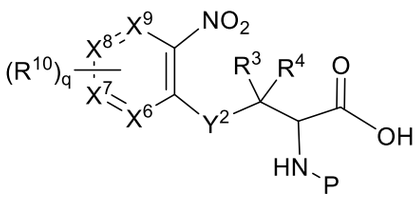
X

o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, con un compuesto de la fórmula XI:



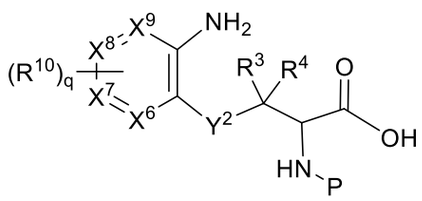
XI

en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula XII o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros:



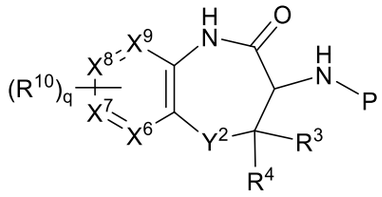
XII

(b) poner en contacto un compuesto de la fórmula XII o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula (XIII) o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros:



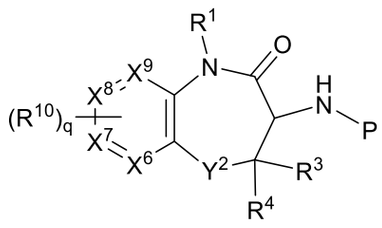
XIII

(c) poner en contacto un compuesto de la fórmula XIII o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula XIV o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros:



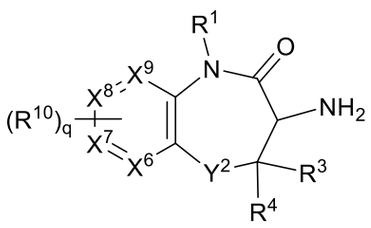
XIV

(d) opcionalmente poner en contacto un compuesto de la fórmula XIV o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, con un agente alquilante, en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula XV o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros:



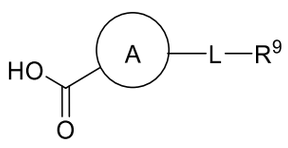
XV

(e) desproteger el compuesto de la fórmula XV o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula XVI o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros:



XVI

y poner en contacto un compuesto de la fórmula XVI o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, con un compuesto de la fórmula XVII:



XVII

en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula II o una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, en donde

P es un grupo protector;

Y^2 es –O–, –S– o $–NR^5–$;

R^5 es H o alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido; y

L, anillo A, q, R^1, R^3, R^4, R^9, R^{10}, X^6, X^7, X^8 y X^9 son como se definen en la presente.

En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, al menos uno de X^7 o X^9 es N. En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, X^7 es N y X^6, X^8 y X^9 son CH. En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, X^9 es N y X^6, X^7 y X^8 son CH. En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, R^1 es metilo. En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, Y^2 es –O–.

En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, P es ter–butoxicarbonilo. En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, las condiciones de reacción de la etapa (b) comprenden gas hidrógeno. En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, las condiciones de reacción de la etapa (c) comprenden un agente de acoplamiento de péptidos. En determinadas formas de realización de los procesos descritos con anterioridad, el agente alquilante de la etapa (d) es yoduro de metilo.

Se apreciará que, en cada uno de los esquemas anteriores, la adición de cualquier sustituyente puede resultar en la producción de una cantidad de productos isoméricos (incluyendo, pero sin limitación, enantiómeros o uno o varios diastereómeros) cualquiera o todos de los cuales se pueden aislar y purificar usando técnicas convencionales. Cuando se desean compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos, se pueden emplear cromatografía quiral y/o materiales de partida enantioméricamente puros o enriquecidos como se usa de modo convencional en el arte o como se describe en los Ejemplos.

1. Ejemplos

Los siguientes ejemplos están incluidos para demostrar formas de realización específicas de la descripción. Los expertos en el arte apreciarán que las técnicas reveladas en los ejemplos que siguen representan técnicas para funcionar bien en la práctica de la descripción y así, se pueden considerar por constituir modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en el arte deberían apreciar,

a la luz de la presente descripción, que muchos cambios se pueden hacer en las formas de realización específicas y aún obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y el alcance de la descripción.

Procedimientos generales

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método A: se tomaron trazas cromatográficas UV con corriente iónica total (TIC) y DAD junto con espectros MS y UV asociados con los picos en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con PDA detector y acoplado con un espectrómetro de masa cuadrupolar simple Waters que opera en un modo de ionización por electropulverización positivo y negativo alternado. [LC/MS–ES (+/–): análisis realizados usando una columna Acquity UPLC™ CSH, $C_1$8 (50 × 2,1 mm, 1,7 µm de tamaño de partícula), temperatura de la columna 40 °C, fase móvil: A–agua + 0,1% de HCOOH/ B– CH_3CN + 0,1% de HCOOH, tasa de flujo: 1,0 mL/min, tiempo de corrida = 2,0 min, gradiente: t = 0 min 3% de B, t = 1,5 min 99,9% de B, t = 1,9 min 99,9% de B, t = 2,0 min 3% de B, tiempo de parada 2,0 min. ES positivo 100–1000, ES negativo 100–1000, detección UV DAD 210–350 nm.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método B: se tomaron trazas cromatográficas UV con corriente iónica total (TIC) y DAD junto con espectros MS y UV asociados con los picos en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con PDA detector y acoplado con un espectrómetro de masa cuadrupolar simple Waters que opera en un modo de ionización por electropulverización positivo y negativo alternado. [LC/MS–ES (+/–): análisis realizados usando una columna Acquity UPLC™ BEH, $C_1$8 (50 × 2,1 mm, 1,7 µm de tamaño de partícula), temperatura de la columna 40 °C, fase móvil: A– 0,1% v/v de solución acuosa de amoníaco pH 10/ B– CH_3CN, tasa de flujo: 1,0 mL/min, tiempo de corrida = 2,0 min, gradiente: t = 0 min 3% de B, t = 1,5 min 99,9% de B, t = 1,9 min 99,9% de B, t = 2,0 min 3% de B, tiempo de parada 2,0 min. ES positivo 100–1000, ES negativo 100–1000, detección UV DAD 210–350 nm.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método C: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna

usada era Shim–pack XR–ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 2,2 min con un tiempo de corrida total de 2,6 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,0 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método D: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era Shim–pack XR–ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95 % de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 3,2 min con un tiempo de corrida total de 3,6 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,0 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método E: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era un Ascentis Express $C_{1}8$, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95 % de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 1,8 min con un tiempo de corrida total de 2,0 min. La temperatura de la columna estaba a 45 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método F: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era un Ascentis Express $C_{1}8$, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se

aplicó, partiendo del 95 % de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 2,8 min con un tiempo de corrida total de 3,0 min. La temperatura de la columna estaba a 45 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método G: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 90% de A (A: 0,05% de NH_4HCO_3 en agua) y terminando en el 95% de B (B: MeCN) durante 1,7 min con un tiempo de corrida total de 2,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,3 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método H: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 90% de A (A: 0,05% de NH_4HCO_3 en agua) y terminando en el 95% de B (B: MeCN) durante 2,7 min con un tiempo de corrida total de 3,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,3 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método I: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era un Ascentis Express C_18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 90 % de A (A: 0,10% de ácido fórmico en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,10% de ácido fórmico en MeCN) durante 1,70 min con un

tiempo de corrida total de 2,0 min. La temperatura de la columna estaba a 45 °C con una tasa de flujo de 1,0 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método J: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era un Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 90 % de A (A: 0,10% de ácido fórmico en agua) y terminando en el 95% de B (B: 0,10% de ácido fórmico en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo de corrida total de 3,0 min. La temperatura de la columna estaba a 45 °C con una tasa de flujo de 1,0 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método K: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era un Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 1,6 min con un tiempo de corrida total de 2,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método L: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era un Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95 % de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 2,6 min con un tiempo de corrida total de

3,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método M: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era un Kinetex XB–$C_1$8, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95 % de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 2,8 min con un tiempo de corrida total de 3,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 ^{o}C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método N: se realizaron análisis de LCMS en un SHIMADZU LCMS que consistía en un detector UFLC 20–AD y LCMS 2020 MS. El detector de disposición de diodos se barrió a 190–400 nm. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica de electropulverización (ESI) operado en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masa se escaneó entre m/z 90–900 con un tiempo de barrido de 0,5 a 1,0 s. La columna usada era un Ascentis Express $C_1$8, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95 % de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 1,7 min con un tiempo de corrida total de 2,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 ^{o}C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método O: La columna usada era un Agilent Poroshell HPH–$C_1$8, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de NH_4HCO_3 en agua) y terminando en el 95% de B (B: 0,05% de NH_4HCO_3 en MeCN) durante 2,7 min con un tiempo de corrida total de 3 min. La temperatura de la columna estaba a 45 ^{o}C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método P: La columna usada era un Ascentis Express $C_1$8, 3,5 µm, 4,6 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 90% de A (A: 0,05% de NH_4HCO_3 en agua) y terminando en el 95%

de B (B: 0,05% de NH_4HCO_3 en MeCN) durante 5,2 min con un tiempo de corrida total de 5,6 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método Q: La columna usada era un Agilent Poroshell HPH–C_18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de NH_4HCO_3 en agua) y terminando en el 95% de B (B: 0,05% de NH_4HCO_3 en MeCN) durante 4,7 min con un tiempo de corrida total de 5,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método R: La columna usada era un Agilent Poroshell HPH–C_18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de NH_4HCO_3 en agua) y terminando en el 95% de B (B: 0,05% de NH_4HCO_3 en MeCN) durante 1,8 min con un tiempo de corrida total de 2,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método S: La columna usada era un Ascentis Express C_18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 1,8 min con un tiempo de corrida total de 2,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método T: La columna usada era un Ascentis Express C_18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 2,7 min con un tiempo de corrida total de 3,0 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método U: La columna usada era una columna Acquity UPLCTM BEH, C_18 (50 × 2,1 mm, 1,7 µm de tamaño de partícula), temperatura de la columna 40 °C, fase móvil: A– 10 mM de solución acuosa de bicarbonato de amonio ajustada a pH 10 con solución acuosa de amoníaco / B– CH3CN, tasa de flujo: 1,0 mL/min, tiempo de corrida = 2,0 min,

gradiente: t = 0 min 3% de B, t = 1,5 min 99,9% de B, t = 1,9 min 99,9% de B, t = 2,0 min 3% de B, tiempo de parada 2,0 min. ES positivo 100–1000, ES negativo 100–1000, detección UV DAD 210–350 nm.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método V: La columna usada era Shim–pack XR–ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 4,2 min con un tiempo de corrida total de 5,3 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con una tasa de flujo de 1,0 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método W: La columna usada era un Shim–pack XR–ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95 % de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 100% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 4,2 min con un tiempo de corrida total de 5,3 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con la tasa de flujo de 1,0 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método X: La columna usada era un Ascentis Express C_18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95% de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 95% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 4,1 min con un tiempo de corrida total de 5,3 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con la tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Cromatografía líquida–espectrometría de masa Método Y: La columna usada era un Poroshell HPH–C_18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 95 % de A (A: 0,05% de NH_4HCO_3 en agua) y terminando en el 95% de B (B: 0,05% de NH_4HCO_3 en MeCN) durante 1,8 min con un tiempo de corrida total de 2 min. La temperatura de la columna estaba a 45 °C con la tasa de flujo de 1,5 mL/min.

Se realizaron análisis de HPLC en SHIMADZU UFLC con dos bombas LC_20 AD y un detector de disposición de fotodiodos SPD–M20A. La columna usada era un XBridge C_18, 3,5 µm, 4,6 × 100 mm. Un gradiente lineal se aplicó, partiendo del 90 % de A (A: 0,05% de TFA en agua) y terminando en el 95% de B (B: 0,05% de TFA en MeCN) durante 10 min con un tiempo de corrida total de 15 min. La temperatura de la columna estaba a 40 °C con la tasa de flujo de 1,5 mL/min. El detector de disposición de diodos se barrió a 200–400 nm.

La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en Alugram® (Silica gel 60 F254) de Mancherey–Nagel y UV se usó normalmente para visualizar las manchas. Los métodos de visualización adicionales también se emplearon en algunos casos. En estos casos, la placa de TLC se desarrolló con yodo (generado por adición de aproximadamente 1 g de I_2 a 10 g de gel de sílice y buena mezcla), ninhidrina (asequible en comercios de Aldrich) o Magic Stain (generado por buena mezcla de 25 g de $(NH_4)_6Mo_7O_{24},4H_2O$, 5 g de $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$ en 450 mL de agua y 50 mL de H_2SO_4 concentrado) para visualizar el compuesto. La cromatografía flash se llevó a cabo usando 40–63 µm (230–400 mesh) de gel de sílice de Silicycle según técnicas análogas a las reveladas en Still, W.C.; Kahn, M.; y Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923. Los solventes típicos usados para cromatografía flash o cromatografía de capa fina eran mezclas de cloroformoo/metanol, diclorometano/metanol, acetato de etilo/metanol y hexanos/acetato de etilo.

Métodos analíticos

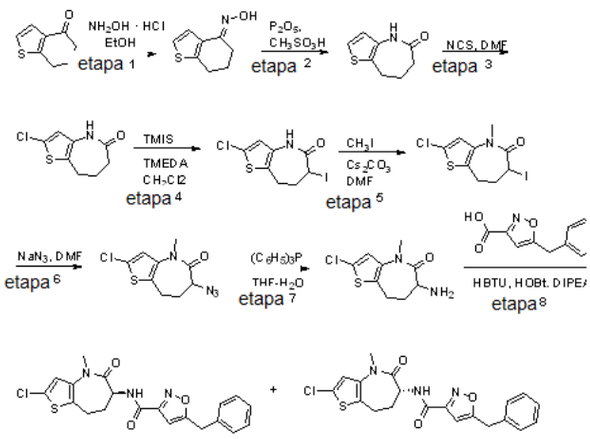
La espectroscopia por resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) se llevó a cabo usando un Bruker Avance III equipado con una sonda BBFO 300 MHz que operaba a 300 MHz o uno de los siguientes instrumentos: un instrumento Bruker Avance 400 equipado con sonda DUAL 400 MHz S1, un instrumento Bruker Avance 400 equipado con sonda 6 S1 400 MHz 5mm ^1H–^{13}C ID, un instrumento Bruker Avance III 400 con nanobay equipado con sonda Broadband BBFO 5 mm directo, un espectrómetro Bruker Mercury Plus 400 RMN equipado con una sonda Bruker 400 BBO que operaban todas a 400 MHz. Los espectros se adquirieron en el solvente establecido a aproximadamente temperatura ambiente a menos que se estableciera otra cosa. En todos los casos, los datos de RMN eran consistentes con las estructuras propuestas. La cromatografía flash se llevó a cabo usando 40–63 µm (malla 230–400) de gel de sílice según técnicas análogas a las descritas en Still, W.C.; Kahn, M.; y Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923.

Preparación de compuestos

Cuando no se describe la preparación de materiales de partida, estos son asequibles en comercios, se conocen en la literatura o son fácilmente obtenibles por los expertos en el arte usando procedimientos estándar. Cuando se establece que los compuestos se preparaban análogamente a los ejemplos o intermediarios anteriores, se apreciará por el experto en el arte que el tiempo de reacción, la cantidad de equivalentes de reactivos y la temperatura se pueden modificar por cada

una de las reacciones específicas y que puede ser necesario o deseable emplear diferentes técnicas de elaboración o purificación. Cuando las reacciones se llevan a cabo usando irradiación por microondas, la microonda usada es un Biotage Initiator. La potencia real proporcionada varía durante el curso de la reacción para mantener una temperatura constante.

Ejemplo 1: 5–Bencil–N–(2–cloro–4–metil–5–oxo–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–6–il)–1,2–oxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de N–[4,5,6,7–Tetrahidro–1–benzotiofen–4–iliden]hidroxilamina

Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (4,56 g, 65,7 mmol) en solución 5 N de acetato de sodio (120 mL) se añadió a una solución de 6,7–dihidro–1–benzotiofen–4(5H)–ona (2,00 g, 13,1 mmol) en EtOH (200 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 h. Las sustancias volátiles se removieron a presión reducida y el producto crudo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano–EtOAc, 100:0 a 50:50) para dar el compuesto del título (1,10 g, 51%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76–7,42 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,82–2,77 (m, 2H), 2,02 (quin, *J* = 6,3 Hz, 2H). LC–MS (Método A): m/z = 168,0 $[M+H]^+$, 0,83 min.

Etapa 2: Preparación de 4H,5H,6H,7H,8H–Thieno[3,2–b]azepin–5–ona,

Pentóxido de fósforo (11,3 g, 79,5 mmol) se añadió a ácido metansulfónico (10,9 g, 113,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. N–[4,5,6,7–Tetrahidro–1–benzotiofen–4–iliden]hidroxilamina (1,10 g, 6,58 mmol) luego se añadió a la solución antes agitada, que previamente se había calentado hasta 100 °C. Después de agitar durante 4 h a 110 °C, la reacción se enfrió y se neutralizó cuidadosamente por adición de solución sat. de NaHCO3. La mezcla se extrajo con cloroformo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaHCO3 y agua, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano–EtOAc, 80:20 a 0:100) para dar el compuesto deseado (450 mg, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90–7,69 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,00 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,67–2,60 (m, 2H), 2,26–2,14 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 2–Cloro–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona

N–Clorosuccinimida (356 mg, 2,68 mmol) se añadió a una solución de 4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona (450 mg, 2,69 mmol) en DMF (10 mL). La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con solución sat. de NH4Cl, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (190 mg, 35%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (br.s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,66–2,59 (m, 2H), 2,23–2,13 (m, 2H). LC–MS (Método A): m/z = 202,1 $[M+H]^+$, 0,84 min.

Etapa 4: Preparación de 2–Cloro–6–yodo–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona

Yodotrimetilsilano (264 µL, 0,189 mmol) se añadió a una solución de 2–cloro–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona (190 mg, 0,945 mmol) y TMEDA (430 µL, 22,8 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) que se había preenfriado hasta –10 °C. La reacción se agitó a –10 °C durante 30 min. Yodo en polvo (360 mg, 1,42 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a –10 °C durante 1 h, se dejó alcanzar temperatura ambiente durante 1,5 h, se agitó durante otros 30 min y se neutralizó con solución 1 M de Na2S2O3. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto

crudo se trituró con CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (135 mg, 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 10,03 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,99–4,91 (m, 1H), 3,15–3,06 (m, 1H), 2,95 (ddd, *J* = 17,4, 11,9, 5,5 Hz, 1H), 2,19–208 (m, 1H), 1,88 (dddd, *J* = 14,9, 11,9, 5,1, 2,0 Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación de 2–Cloro–6–yodo–4–metil–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona

Yodometano (29 µL, 0,460 mmol) se añadió a una mezcla de 2–cloro–6–yodo–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona (135 mg, 0,418 mmol) y Cs_2CO_3 (205 mg, 0,627 mmol) en DMF (6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se enfrió hasta 4 °C y se agitó a esa temperatura durante 36 h. Más yodometano (29 µL, 0,460 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió EtOAc y la porción orgánica se lavó dos veces con solución 0,5 M de HCl, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 100:0 a 50:50) para dar el compuesto del título (72 mg, 51%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 7,28 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,90–2,56 (m, 4H). LC–MS (Método A): m/z = 342,0 $[M+H]^+$, 1,10 min.

Etapa 6: Preparación de 6–Azido–2–cloro–4–metil–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona

Una mezcla de 2–cloro–6–yodo–4–metil–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona (70 mg, 0,205 mmol) y NaN_3 (20 mg, 0,307 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 33 °C durante 2 h. Se añadió EtOAc y la porción orgánica se lavó dos veces con solución 0,5 M de HCl, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (52 mg), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 7,28 (s, 1H), 4,11 (dd, *J* = 11,7, 7,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,88–2,77 (m, 2H), 2,53–2,40 (m, 1H), 2,28–2,13 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 257,1 $[M+H]^+$, 1,04 min.

Etapa 7: Preparación de 6–Amino–2–cloro–4–metil–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona

Una mezcla de 6–azido–2–cloro–4–metil–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona (52 mg) y trifenilfosfina (60 mg, 0,229 mg) en 3:1 THF–H_2O (2

mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua. La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 60:40) para obtener el compuesto del título (37 mg, 85% de pureza). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 7,25 (s, 1H), 3,37–3,28 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,71–2,64 (m, 2H), 2,37–2,26 (m, 1H), 1,90–1,77 (m, 1H), 1,66 (br. s, 2H). LC–MS (Método A): m/z = 231,1 $[M+H]^+$, 0,41 min.

Procedimiento de acoplamiento de amidas A

Etapa 8: Preparación y separación de 5–Bencil–N–(2–cloro–4–metil–5–oxo–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–6–il)–1,2–oxazol–3–carboxamida

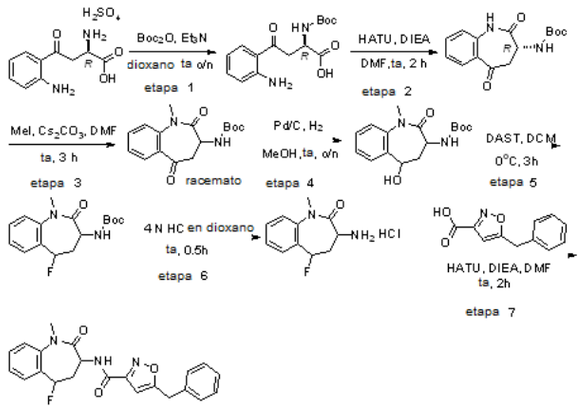
Una solución de 6-amino–2–cloro–4–metil–4H,5H,6H,7H,8H–tieno[3,2–b]azepin–5–ona (27 mg, ~85% de pureza), HBTU (39,6 mg, 0,104 mmol), 1–hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,104 mmol), DIPEA (45 µL, 0,261 mmol) y ácido 5–bencil–1,2–oxazol–3–carboxílico (19 mg, 0,092 mmol) en DMF (3,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió EtOAc y la porción orgánica se lavó dos veces con solución sat. de NH4Cl, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 100:0 a 50:50) para dar el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Whelk O–1 (R,R) (25 x 2,0 cm), 10 µm usando una fase móvil de n–hexano/(EtOH/MeOH/CH_2Cl_2 45/45/10+0,1% de isopropilamina) 20/80% v/v para obtener los dos compuestos del título como enantiómeros separados.

Primer enantiómero eluido, enantiómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42–7,20 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,81 (dt, *J* = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,02–2,78 (m, 2H), 2,77–2,66 (m, 1H), 2,23–2,09 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 416,2 $[M+H]^+$, 1,16 min. e.e. >99,5% como se determinó en una columna Whelk O–1 (R,R) (25 x 2,0 cm), 10 µm usando una fase móvil de n–hexano/(EtOH/MeOH/CH_2Cl_2 45/45/10+0,1% de isopropilamina) 20/80% v/v.

Segundo enantiómero eluido, enantiómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82–7,71 (m, 1H), 7,39–7,23 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,81 (dt, *J* = 11,2, 7,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,00–2,78 (m, 2H), 2,76–2,66 (m, 1H),

2,21–2,10 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 416,2 $[M+H]^+$, 1,16 min. e.e. = 98,4% como se determinó en una columna Whelk O–1 (R,R) (25 x 2,0 cm), 10 µm usando una fase móvil de n–hexano/(EtOH/MeOH/CH_2Cl_2 45/45/10+0,1% de isopropilamina) 20/80% v/v.

Ejemplo 2: 5–bencil–N–(5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido (2R)–4–(2–aminofenil)–2–[[(ter–butoxi)carbonil]amino]–4–oxobutanoico

Di–ter–butil dicarbonato (7,19 g, 32,9 mmol) se añadió a una solución del sulfato de ácido (2R)–2–amino–4–(2–aminofenil)–4–oxobutanoico (9,18 g, 29,9 mmol) y trietilamina (12,1 g, 119,6 mmol) en dioxano (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (9,18 g crudo). LC–MS (Método C): m/z = 309,1 $[M+H]^+$, 1,307 min.

Etapa 2: Preparación de (R)–ter–butil (2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato

hexafluorofosfato de 2–(7–Aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (13,6 g, 35,9 mmol) y etildiisopropilamina (11,6 g, 89,7 mmol) se añadieron a una solución agitada de ácido (2R)–4–(2–aminofenil)–2–[[(ter–butoxi)carbonil]amino]–4–oxobutanoico (9,21 g, 29,8 mmol) en N,N–dimetilformamida (50 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se

extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/6) para obtener el compuesto del título (2,2 g, 25%). LC–MS (Método C): m/z = 291,1 $[M+H]^+$, 1,298 min.

Etapa 3: Preparación de ter–butil (1–metil–2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato

Yodometano (1,08 g, 7,60 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de (R)–ter–butil (2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato (2,01 g, 6,89 mmol) y carbonato de cesio (2,47 g, 7,58 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL) con agitación. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Agua (10 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (1,20 g, 57%). LC–MS (Método G): m/z = 305,0 $[M+H]^+$, 1,004 min.

Etapa 4: Preparación de ter–butil (5–hidroxi–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato

ter–Butil (1–metil–2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato (506,0 mg, 1,66 mmol) en metanol (20 mL) se hidrogenó en la presencia de 10% de paladio sobre carbón (50,0 mg) bajo atmósfera de hidrógeno (2–3 atmósferas). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,5 g crudo). LC–MS (Método C): m/z = 307,2 $[M+H]^+$, 1,273 min.

Etapa 5: Preparación de ter–butil N–[5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato

Trifluoruro de dietilaminoazufre (40,3 mg, 0,25 mmol) se añadió a una solución de ter–butil (5–hidroxi–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato (30,6 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 mL) bajo

atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 3 horas a 0 ºC. La reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (25 mg, 81%). LC–MS (Método K): m/z = 208,9 [M–Boc+H]$^+$, 0,946 min.

Etapa 6: Preparación de clorhidrato de 3–amino–5–fluoro–1–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona

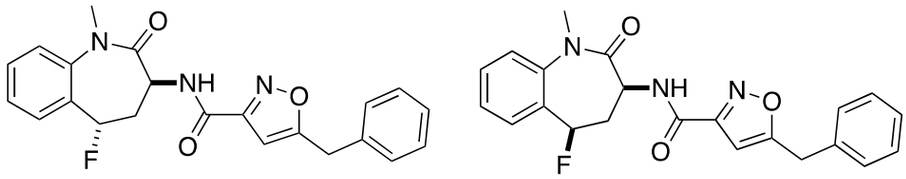
Una solución de ter–butil N–[5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato (25,0 mg, 0,08 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (2 mL) se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (20 mg crudo). LC–MS (Método K): m/z = 208,9 [M+H]$^+$, 0,555 min

Etapa 7: Preparación de 5–bencil–N–(5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida

Una solución de ácido 5–bencil–1,2–oxazol–3–carboxílico (16,0 mg, 0,08 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL) se añadió a una solución agitada de hexafluorofosfato de 2–(7–aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (45,6 mg, 0,12 mmol), etildiisopropilamina (38,7 mg, 0,30 mmol), clorhidrato de 3–amino–5–fluoro–1–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona (20,0 mg, 0,08 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Phenyl OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN a 70,0% en 7 min) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,26 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 4,4, 48,8 Hz, 1H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,74 – 2,71 (m, 1H), 2,66 – 2,61 (m, 1H). LC–MS (Método L): m/z = 394,1 [M+H]$^+$, 1,482 min.

Procedimiento de acoplamiento de amidas B

Etapa 8: Preparación de 5–bencil–N–(5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida (primer isómero eluido, ejemplo 2A) y 5–bencil–N–(5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido ejemplo 2B)

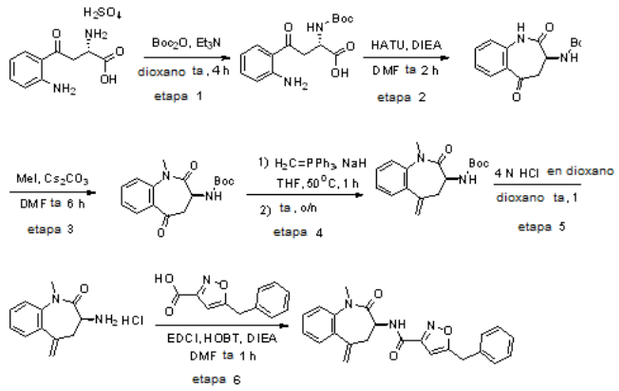


3–Amino–5–fluoro–1–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona (30 mg, 0,140 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido 5–bencil–1,2–oxazol–3–carboxílico (32,3 mg, 0,159 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (65,7 mg, 0,173 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (55,7 mg, 0,432 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,05% TFA) y ACN (45,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254/220 nm para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 2A, primer isómero eluido: ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,55–7,50 (m, 1H), 7,50–7,42 (m, 1H), 7,40–7,14 (m, 7H), 6,36 (s, 1H), 5,79–5,28 (m, 1H), 4,73–4,48 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,91–2,72 (m, 1H), 2,64–2,40 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 394,1 $[M+H]^+$, 2,075 min.

Ejemplo 2B, segundo isómero eluido: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d6*) δ 8,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,51–7,39 (m, 4H), 7,38–7,25 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,98–5,28 (m, 1H), 4,34–4,25 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,91–2,83 (m, 1H), 2,42–2,32 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 394,1 $[M+H]^+$, 2,164 min.

Ejemplo 3: (S)–5–bencil–N–(1–metil–5–metilen–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido (2S)–4–(2–aminofenil)–2–[[(ter–butoxi)carbonil]amino]–4–oxobutanoico

Di–ter–butil dicarbonato (0,96 g, 4,39 mmol) se añadió a una solución del sulfato de ácido (2S)–2–amino–4–(2–aminofenil)–4–oxobutanoico (1,22 g, 4,00 mmol) y trietilamina (1,21 g, 11,98 mmol) en dioxano (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,22 g crudo). LC–MS (Método K): m/z = 309,1 $[M+H]^+$, 1,549 min.

Etapa 2: Preparación de ter–butil N–[(3S)–2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato

El hexafluorofosfato de 2–(7–Aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (1,82 g, 4,80 mmol) y etildiisopropilamina (1,55 g, 11,99 mmol) se añadieron a una solución agitada de ácido (2S)–4–(2–aminofenil)–2–[[(ter–butoxi)carbonil]amino]–4–oxobutanoico (1,23 g, 4,00 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (850 mg). LC–MS (Método K): m/z = 291,1 $[M+H]^+$, 0,850 min.

Etapa 3: Preparación de ter–butil N–[(3S)–1–metil–2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato

Yodometano (118 mg, 0,83 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de ter–butil N–[(3S)–2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato (220,0 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (272 mg, 0,83 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente antes de añadir agua (10 mL) para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 56%). LC–MS (Método K): m/z = 305,0 $[M+H]^+$, 0,907 min.

Etapa 4: Preparación de ter–butil N–[(3S)–1–metil–5–metiliden–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (382 mg, 1,07 mmol) e hidruro de sodio (20,0 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agitó durante 1 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, una solución de ter–butil N–[(3S)–1–metil–2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato (101,0 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se neutralizó por la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 75%). LC–MS (Método C): m/z = 303,2 $[M+H]^+$, 1,531 min.

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (S)–3–amino–1–metil–5–metilen–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona

Una solución de ter–butil N–[(3S)–1–metil–5–metiliden–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato (40,0 mg, 0,13 mmol) en cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 6 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente.

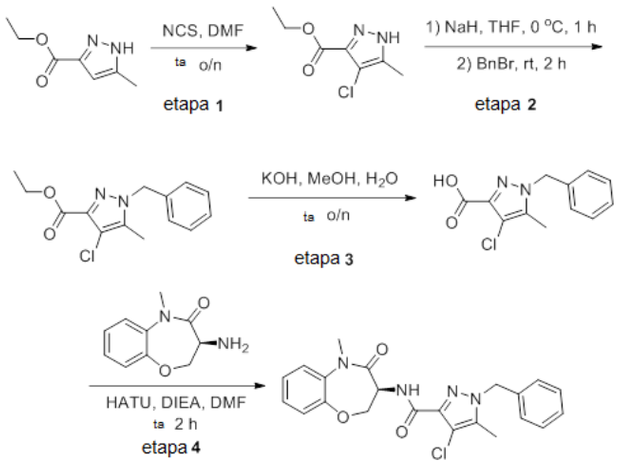
La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (25,2 mg crudo). LC–MS (Método C): m/z = 203,2 $[M+H]^+$, 0,635 min.

Procedimiento de acoplamiento de amidas C

Etapa 6: Preparación de (S)–5–bencil–N–(1–metil–5–metilen–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida

Una solución de clorhidrato de (S)–3–amino–1–metil–5–metilen–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona (25,4 mg, 0,10 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL) se añadió a una solución agitada de 5–bencil–1,2–oxazol–3–carboxílico (20 mg, 0,10 mmol), 1–hidroxibenzotriazol (16 mg, 0,12 mmol), 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida (23 mg, 0,12 mmol), etildiisopropilamina (39 mg, 0,30 mmol) en N,N–dimetilformamida (8 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Phenyl OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% en 7 min) para obtener el compuesto del título (17,8 mg, 44%) en forma de un sólido blanco. Este compuesto luego se purificó por HPLC quiral en una columna Chiralpak AS–H (25 x 2,0 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(2–propanol/MeOH 1/1+0,1 % de isopropilamina) 60/40 % v/v para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,44–7,22 (m, 8H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,25–5,20 (m, 1H), 5,14–5,08 (m, 1H), 4,91 (td, *J* = 6,9, 12,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,55 (tdd, *J* = 2,9, 6,5, 15,7 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,84 (dd, *J* = 12,0, 15,6 Hz, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 388,1 $[M+H]^+$, 1,21 min. e.e. >99,5% como se determinó en una columna Chiralpak AS–H (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(2–propanol/MeOH 1/1+0,1 % de isopropilamina) 60/40 % v/v.

Ejemplo 4: (S)–1–bencil–4–cloro–5–metil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 4–cloro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato

N–Clorosuccinimida (0,81 g, 5,99 mmol) se añadió a una solución de etil 5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato (1,01 g, 6,49 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (0,81 g, 65%). LC–MS (Método C): m/z = 230,1 $[M+CH_3CN+H]^+$, 1,240 min.

Etapa 2: Preparación de etil 1–bencil–4–cloro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato

Hidruro de sodio (108 mg, 4,50 mmol) se añadió a una solución de etil 4–cloro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato (600 mg, 3,18 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). Después de agitar durante 1 h a 0 °C, bromuro de bencilo (550 mg, 3,22 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras neutralizar con agua (3 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (500 mg, 56%). LC–MS (Método E): m/z =278,9 $[M+H]^+$, 0,986 min.

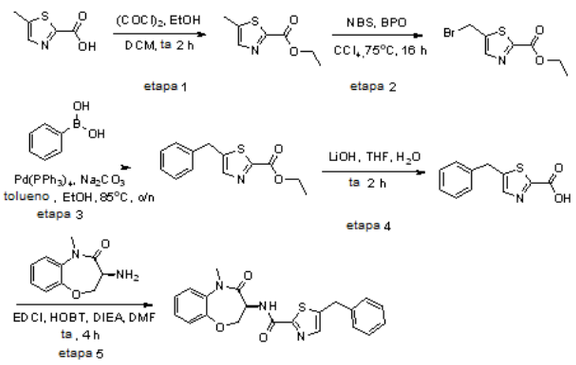
Etapa 3: Preparación de ácido 1–bencil–4–cloro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxílico

Hidróxido de potasio (80 mg, 1,43 mmol) se añadió a una solución de etil 1–bencil–4–cloro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato (120 mg, 0,43 mmol) en metanol (1,5 mL) y agua (0,5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua (5 mL). Ácido clorhídrico 3 N se añadió para ajustar el pH a 3. El sólido resultante se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (110 mg). LC–MS (Método F): m/z = 251,0 $[M+H]^+$, 1,323 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–1–bencil–4–cloro–5–metil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El material crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Prep C_18 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: fase A: bicarbonato de amonio acuoso (0,05%); fase B: acetonitrilo; (20% al 80% en 12 min) para obtener el compuesto del título. ^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,14 (m, 8H), 5,46 (s, 2H), 4,83 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LC–MS (Método E): m/z = 425,0 $[M+H]^+$, 1,488 min.

Ejemplo 5: (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 5–metiltiazol–2–carboxilato

Cloruro de oxalilo (5 mL, 50,0 mmol) se añadió a una solución agitada de 5–metiltiazol–2–carboxílico (1,43 g, 10,0 mmol) en diclorometano (10 mL). La solución

resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se neutralizó por adición de etanol (50 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,6 g, 90%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 172 $[M+H]^+$, 0,607 min.

Etapa 2: Preparación de etil 5–(bromometil)tiazol–2–carboxilato

N–Bromosuccinimida (900 mg, 5,0 mmol) se añadió a una solución de etil 5–metiltiazol–2–carboxilato (850 mg, 5,0 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL). La reacción se inició por peróxido de benzoílo (1 mg) y luego se calentó a 75 ^oC y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ^oC y el sólido se removió por filtración. El filtrado se diluyó con agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/20) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 80%). LC–MS (Método F): m/z = 250, 252 $[M+H]^+$, 1,490 min.

Etapa 3: Preparación de etil 5–benciltiazol–2–carboxilato

Un recipiente de base redonda de 50 mL se cargó con etil 5–(bromometil)tiazol–2–carboxilato (300 mg, 1,38 mmol), tolueno (10 mL), etanol (5 mL), ácido fenilborónico (100 mg, 2,00 mmol) y carbonato de sodio (372 mg, 5,52 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (147 mg, 0,13 mmol) se añadió. La solución resultante se agitó a 85 ^oC durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno y luego se neutralizó por la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/15) para obtener el compuesto del título (250 mg, 56%). LC–MS (Método C): m/z = 248 $[M+H]^+$, 1,971 min.

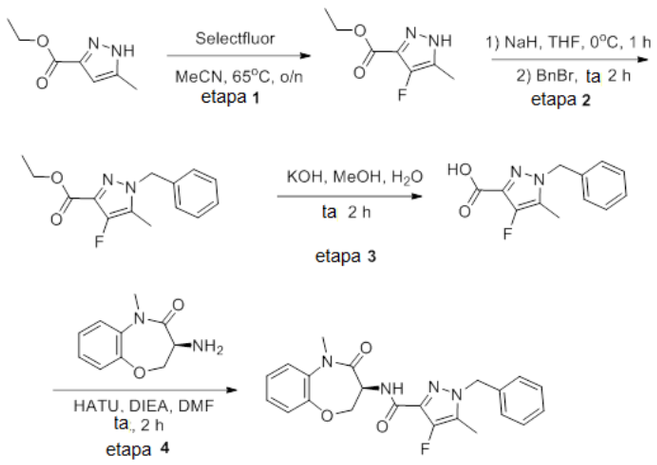
Etapa 4: Preparación de ácido 5–benciltiazol–2–carboxílico,

Una solución de hidróxido de litio (5,4 mg, 2,02 mmol) en agua (3 mL) se añadió a una solución de etil 5–benciltiazol–2–carboxilato (100 mg, 0,405 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL). El valor de pH de la solución se ajustó a 3–4 con cloruro de hidrógeno acuoso 1 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (80 mg, 76%). LC–MS (Método F): m/z =220 $[M+H]^+$, 0,790 min.

Etapa 5: Preparación de (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida

El material crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Prep C_{18} 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: fase A: bicarbonato de amonio acuoso (0,05%); fase B: acetonitrilo; (20% al 80% en 12 min) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo–*d*) δ 8,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41–7,16 (m, 9H), 5,12–4,95 (m, 1H), 4,81–4,69 (m, 1H), 4,37–4,21 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 394 $[M+H]^+$, 2,232 min.

Ejemplo 6: (S)–1–bencil–4–fluoro–5–metil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 4–fluoro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato

Selectfluor (3,5 g, 9,9 mmol) se añadió a una solución de etil 5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato (1,01 g, 6,49 mmol) en acetonitrilo (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 65 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (660 mg, 59%). LC–MS (Método E): m/z = 172,9 $[M+H]^+$, 0,607 min.

Etapa 2: Preparación de etil 1–bencil–4–fluoro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato

Hidruro de sodio (118 mg, 4,92 mmol) se añadió a una solución de etil 4–fluoro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato (600 mg, 3,49 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, bromuro de bencilo (595 mg, 3,48 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (240 mg, 26%). LC–MS (Método C): m/z = 263,1 $[M+H]^+$, 1,490 min.

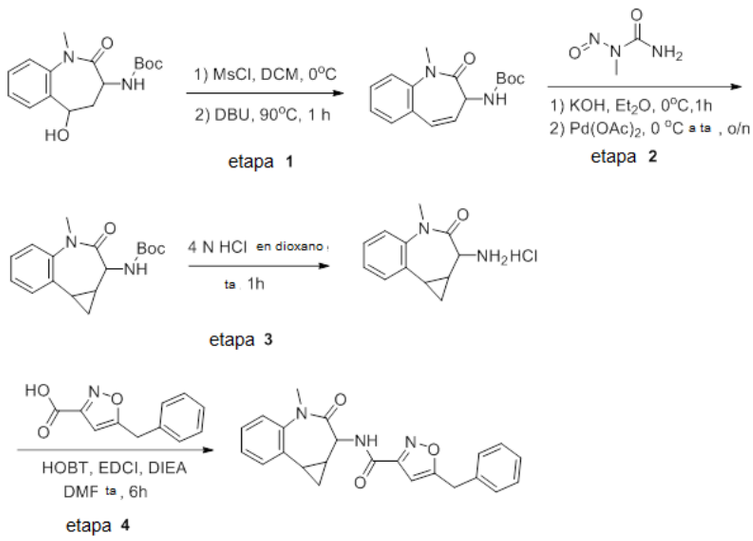
Etapa 3: Preparación de ácido 1–bencil–4–fluoro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxílico

Hidróxido de potasio (80 mg, 1,43 mmol) se añadió a una solución de etil 1–bencil–4–fluoro–5–metil–1H–pirazol–3–carboxilato (113 mg, 0,43 mmol) en metanol (1,5 mL) y agua (0,5 mL). La solución resultante se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (1,5 mL). Ácido clorhídrico (3N) se añadió para ajustar el pH a 3. El sólido resultante se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (110 mg). LC–MS (Método E): m/z = 235,1 $[M+H]^+$, 1,257 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–1–bencil–4–fluoro–5–metil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida,

El material crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Prep C18 5 µm 19 x 150 mm; fase móvil: fase A: bicarbonato de amonio acuoso (0,05%); fase B: acetonitrilo; (20% al 80% en 12 min) para obtener el compuesto del título. ^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,20 (m, 6H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,83 (dt, *J* = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H). LC–MS (Método F): m/z = 409,1 $[M+H]^+$, 1,412 min.

Ejemplo 7: 5–bencil–N–((2S)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (Z)–ter–butil (1–metil–2–oxo–2,3–dihidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato

A una solución de ter–butil (5–hidroxi–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato (918,0 mg, 3,00 mmol) y trietilamina (909,0 mg, 9,00 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de metansulfonilo (687 mg, 6,00 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. 1,8–Diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno se añadió al sólido crudo con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 90 °C. Agua (20 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,3 g crudo). LC–MS (Método C): m/z = 289,0 $[M+H]^+$, 1,494 min.

Etapa 2: Preparación de ter–butil N–[7–metil–6–oxo–7–azatriciclo[6,4,0,0–[2,4]]dodeca–1(8),9,11–trien–5–il]carbamato

Una solución de 1–metil–1–nitrosourea (1,073 g, 10,41 mmol) en éter (10 mL) se añadió a una solución de hidróxido de potasio (1,166 g, 20,78 mmol) en agua (1,75 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la fase orgánica se separaron para proporcionar una solución de diazometano (10 mL). A una solución de (Z)–ter–butil (1–metil–2–oxo–2,3–dihidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato (300,0 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió la solución de diazometano (10 ml) con agitación a 0 °C. A esta mezcla se añadió una solución de paladio diacetato (23,3 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (50 mg, 16%). LC–MS (Método N): m/z = 303,1 $[M+H]^+$, 1,043 min.

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de 5–amino–7–metil–7–azatriciclo[6,4,0,0–[2,4]]dodeca–1(8),9,11–trien–6–ona

Una solución de ter–butil N–[7–metil–6–oxo–7–azatriciclo[6,4,0,0–[2,4]]dodeca–1(8),9,11–trien–5–il]carbamato (151,0 mg, 0,50 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (10 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg crudo). LC–MS (Método C): m/z = 203,1 $[M+H]^+$, 1,043 min.

Etapa 4: Preparación de 5–bencil–N–((2S)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Phenyl OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y

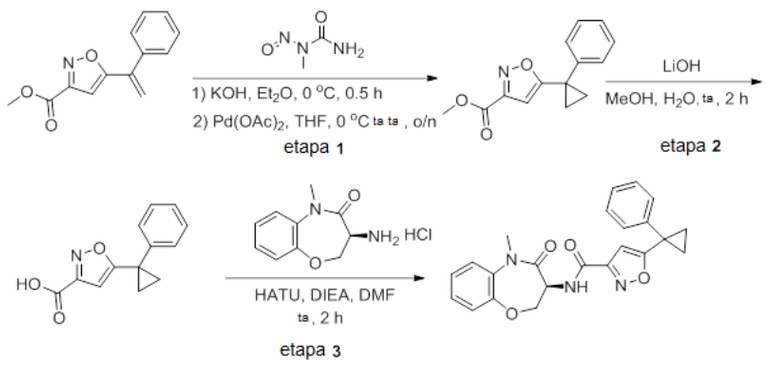
ACN (50,0% de ACN al 70,0% en 7 min) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,82 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,39–7,20 (m, 8H), 6,60 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,30–2,21 (m, 1H), 1,92–1,84 (m, 1H), 1,08–1,01 (m, 2H). LC–MS (Método H): m/z = 388,1 $[M+H]^+$, 1,700 min.

Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol/metanol/diclorometano 45/45/10 + 0,1% de isopropilamina) 60/40% v/v con una tasa de flujo de 18 mL/min para obtener los dos enantiómeros separados.

Primer enantiómero eluido (6,3 min), enantiómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,40–7,16 (m, 8H), 7,10 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,17–2,08 (m, 1H), 2,02 (td, *J* = 8,7, 4,9 Hz, 1H), 1,22 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,05 (td, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 388,3 $[M+H]^+$, 1,17 min. e.e.>99,9% como se determinó en una columna Chiralpak IB (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol/metanol/diclorometano 45/45/10 + 0,1% de isopropilamina) 60/40% v/v con una tasa de flujo de 1 mL/min.

Segundo enantiómero eluido (7,9 min), enantiómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,41–7,17 (m, 8H), 7,12 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,14 (td, *J* = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 2,03 (td, *J* = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 1,23 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,07 (td, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 388,3 $[M+H]^+$, 1,17 min. e.e.>99,9% como se determinó en una columna Chiralpak IB (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol/metanol/diclorometano 45/45/10 + 0,1% de isopropilamina) 60/40% v/v con una tasa de flujo de 1 mL/min.

Ejemplo 8: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de metil 5–(1–fenilciclopropil)–1,2–oxazol–3–carboxilato

Una solución de 1–metil–1–nitrosourea (449,8 mg, 4,36 mmol) en éter (10 mL) se añadió gota a gota a una solución de hidróxido de potasio (359,1 mg, 6,40 mmol) en agua (0,54 mL) con agitación a 0 °C. Después de agitar durante 0,5 horas a 0 °C, la fase orgánica se separaron para proporcionar una solución de diazometano (10 mL). A una solución de etil 5–(1–feniletenil)–1,2–oxazol–3–carboxilato (50,0 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió la solución de diazometano (10 mL) con agitación a 0 °C seguido por adición de una solución de paladio diacetato (4,7 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (30 mg, 57%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 244,0 $[M+H]^+$, 1,519 min.

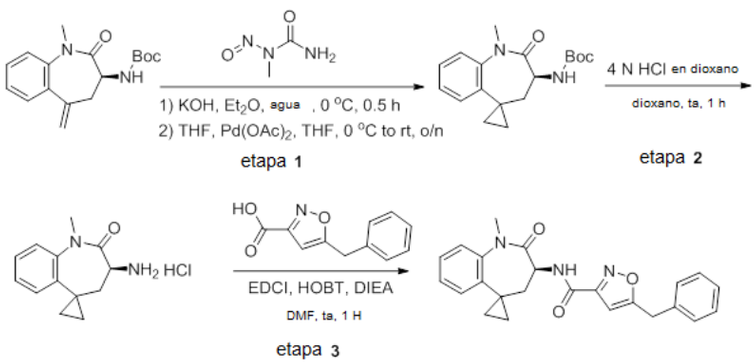
Etapa 2: Preparación de 5–(1–fenilciclopropil)–1,2–oxazol–3–carboxílico

Una solución de metil 5–(1–fenilciclopropil)–1,2–oxazol–3–carboxilato (25,0 mg, 0,10 mmol) y hidróxido de litio (4,8 mg, 0,20 mmol) en metanol/agua = 3/1 (2 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6–7 con ácido clorhídrico 1 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (20 mg crudo). LC–MS (Método G): m/z = 230 $[M+H]^+$, 0,700 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Phenyl OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% en 7 min) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 7H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,55 (dd, *J* = 9,9, 11,7 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 8,1, 9,9 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,57 – 1,52 (m, 2H), 1,45 – 1,41 (m, 2H). LC–MS (Método H): m/z = 404,2 $[M+H]^+$, 1,766 min.

Ejemplo 9: (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil N–[(3S)–1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[1–benzazepin–5,1–ciclopropan]–3–il]carbamato

Una solución de 1–metil–1–nitrosourea (255,8 mg, 2,48 mmol) en éter (10 mL) se añadió gota a gota a una solución de hidróxido de potasio (278 mg, 4,96 mmol) en agua (0,4 mL) con agitación a 0 °C. Después de agitar durante 0,5 horas a 0 °C, la fase orgánica se separaron para proporcionar una solución de diazometano (10 mL). A una solución de ter–butil N–[(3R)–1–metil–2–oxo–2,3–dihidro–1H–1–benzazepin–3–il]carbamato (75,0 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadió la solución de diazometano (10 mL) gota a gota seguido por adición de una solución de paladio diacetato (5,5 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (55 mg, 70%). LC–MS (Método C): m/z = 317,2 $[M+H]^+$, 1,531 min.

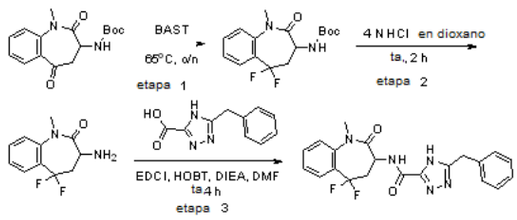
Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (3S)–3–amino–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroespiro[1–benzazepin–5,1–ciclopropan]–2–ona

ter–Butil N–[(3S)–1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[1–benzazepin–5,1–ciclopropan]–3–il]carbamato (40,0 mg, 0,13 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (6 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (25,2 mg) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método K): m/z = 217,2 $[M+H]^+$, 0,635 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Phenyl OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50% al 70% en 7 min) para obtener el compuesto del título (17,8 mg, 44%) en forma de un sólido blanco. Este compuesto luego se purificó por HPLC quiral en una columna Chiralpak AS–H (25 x 2,0 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(2–propanol/MeOH 1/1+0,1 % de isopropilamina) 60/40 % v/v para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,39–7,19 (m, 9H), 6,31 (s, 1H), 4,69 (td, *J* = 7,6, 10,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 12,3, 8,3 Hz, 1H), 1,33 (dd, *J* = 12,5, 11,0 Hz, 1H), 1,16–1,08 (m, 1H), 0,88 (ddd, *J* = 9,3, 5,5, 4,3 Hz, 1H), 0,71 (td, *J* = 5,5, 9,3 Hz, 1H), 0,51–0,42 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 402,2 $[M+H]^+$, 1,21 min. e.e. >99,5% como se determinó en una columna Chiralpak AS–H (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(2–propanol/MeOH 1/1+0,1 % de isopropilamina) 60/40 % v/v.

Ejemplo 10: 5–bencil–N–(5,5–difluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil (5,5–difluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il)carbamato

Una solución de ter–butil (1–metil–2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato (200 mg, 0,658 mmol) en trifluoruro de bis(2–metoxietil)aminoazufre (6 mL) se calentó hasta 65 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se neutralizó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/20) para obtener el compuesto del título (60 mg, 30%). LC–MS (Método E): m/z = 327 $[M+H]^+$, 1,035 min.

Etapa 2: Preparación de 3–amino–5,5–difluoro–1–metil–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona

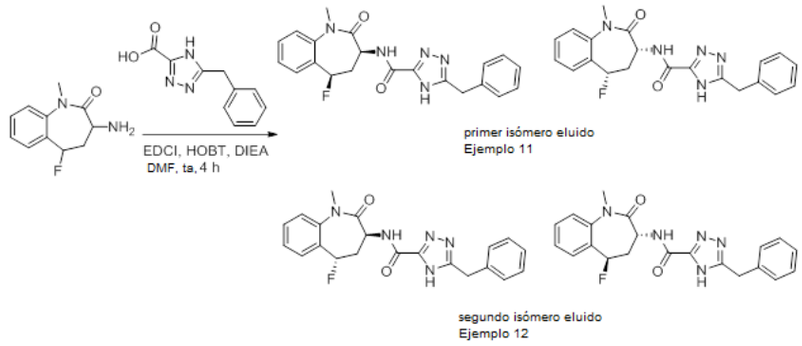
ter–Butil (5,5–difluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)carbamato (40 mg, 0,184 mmol) se añadió a una solución de (4N) cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (30 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método N): m/z =227 $[M+H]^+$, 0,995 min.

Etapa 3: Preparación de 5–bencil–N–(5,5–difluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Prep C_18 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: fase A: bicarbonato de amonio

acuoso (0,05%); fase B: acetonitrilo; (20% al 80% en 12 min) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,25 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,63 (m 3H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 5H), 4,52 (dt, *J* = 11,8, 7,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,15 – 2,81 (m, 2H). LC–MS (Método L): m/z = 412,1 $[M+H]^+$, 1,309 min.

Ejemplo 11 y 12: 5–bencil–N–((3S,5R)–5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–bencil–N–((3R,5S)–5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (Ejemplo 11) y 5–bencil–N–((3S,5S)–5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–bencil–N–((3R,5R)–5–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (Ejemplo 12)



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas A se purificó por reverse fase cromatografía en columna usando una columna Xbridge Phenyl OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (25,0% al 55,0% en 7 min) para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 11, primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,41 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65–7,49 (m, 2H), 7,45 (dt, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 6H), 5,76 (dd, *J* = 47,0, 4,8 Hz, 1H), 4,47 (dt, *J* = 11,4, 7,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,94 – 2,56 (m, 2H). LC–MS (Método F): m/z = 394,1 $[M+H]^+$, 1,085 min.

Ejemplo 12, segundo isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,58 – 7,38 (m, 4H), 7,38 – 7,20 (m, 5H), 5,92 (ddd, *J* = 46,6, 10,5, 8,1 Hz, 1H), 4,30 (dt, *J* = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,96–

2,78 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H). LC–MS (Método F): m/z = 394,1 $[M+H]^+$, 1,156 min.

Ejemplo 11: separación quiral

Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Whelk O–1 (R,R) (25 x 2,0 cm), 10 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol + 0,1% de isopropilamina) 30/70% v/v con una tasa de flujo de 18 mL/min para obtener los dos enantiómeros separados.

Primer enantiómero eluido (6,8 min), enantiómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 9H), 5,51 (m, 1H), 4,74 (dt, *J* = 11,0, 7,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 394,3 $[M+H]^+$, 0,87 min. e.e.>99,9% como se determinó en una columna Whelk O–1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol + 0,1% de isopropilamina) 30/70% v/v con una tasa de flujo de 1 mL/min.

Segundo enantiómero eluido (8,9 min), enantiómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 9H), 5,51 (m, 1H), 4,74 (dt, *J* = 11,0, 7,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 394,3 $[M+H]^+$, 0,86 min. e.e.>99,9% como se determinó en una columna Whelk O–1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol + 0,1% de isopropilamina) 30/70% v/v con una tasa de flujo de 1 mL/min.

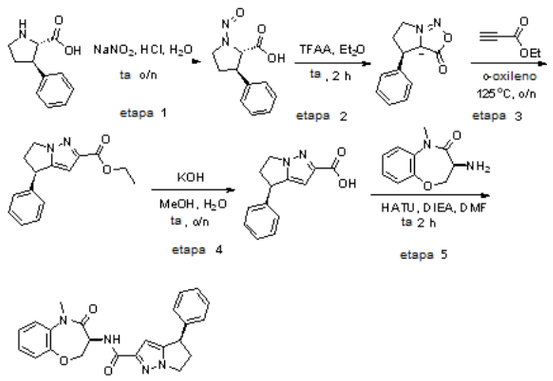
Ejemplo 12: separación quiral

Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralcel OJ–H (25 x 2,0 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol/metanol 1/1 + 0,1% de isopropilamina) 30/70% v/v con una tasa de flujo de 18 mL/min para obtener los dos enantiómeros separados.

Primer enantiómero eluido (4,8 min), enantiómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,62–7,14 (m, 9H), 5,87–5,64 (m, 1H), 4,67–4,54 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,03–2,85 (m, 1H), 2,66–2,53 (m, 1H). LC–MS (Método U): m/z = 394,2 $[M+H]^+$, 0,75 min. e.e.>99,9% como se determinó en una columna Chiralcel OJ–H (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol/metanol 1/1 + 0,1% de isopropilamina) 50/50% v/v con una tasa de flujo de 1 mL/min.

Segundo enantiómero eluido (7,0 min), enantiómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,62–7,15 (m, 10H), 5,86–5,63 (m, 1H), 4,66–4,53 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,00–2,82 (m, 1H), 2,64–2,52 (m, 1H). LC–MS (Método U): m/z = 394,2 $[M+H]^+$, 0,74 min. e.e.>99,9% como se determinó en una columna Chiralcel OJ–H (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol/metanol 1/1 + 0,1% de isopropilamina) 50/50% v/v con una tasa de flujo de 1 mL/min.

Ejemplo 13: (R)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fenil–5,6–dihidro–4H–pirrolo[1,2–b]pirazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido (2S,3R)–1–nitroso–3–fenilpirrolidin–2–carboxílico

Ácido (2S,3R)–3–fenilpirrolidin–2–carboxílico (1,01 g, 5,23 mmol) se añadió a una solución de nitrito de sodio (800 mg, 11,59 mmol) en agua (5 mL). Ácido clorhídrico concentrado (5 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (700 mg crudo). LC–MS (Método I): m/z = 220,95$[M+H]^+$, 0,741 min.

Etapa 2: Preparación de (R)–3–oxo–4–fenil–3,4,5,6–tetrahidropirrolo[1,2c][1,2,3]oxadiazol–7–io–3a–ida

A una solución de ácido (2S,3R)–1–nitroso–3–fenilpirrolidin–2–carboxílico (700 mg, 3,18 mmol) en éter (7 mL) a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (1,01 g, 4,76 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua (50 mL). El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con carbonato de potasio

(0,5 M). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1:1) para obtener el compuesto del título (380 mg, 59%) d. LC–MS (Método I): m/z = 202,9 $[M+H]^+$, 0,725 min.

Etapa 3: Preparación de etil (4R)–4–fenil–4H,5H,6H–pirrolo[1,2–b]pirazol–3–carboxilato

A una solución de (R)–3–oxo–4–fenil–3,4,5,6–tetrahidropirrolo[1,2–c][1,2,3]oxadiazol–7–io–3a–ide (380 mg, 1,88 mmol) en o–xileno (6 mL), se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió etil prop–2–inoato (240 mg, 2,45 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante la noche a 125 ^oC en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 21%). LC–MS (Método J): m/z = 257,1 $[M+H]^+$, 1,367 min.

Etapa 4: Preparación de ácido (4R)–4–fenil–4H,5H,6H–pirrolo[1,2–b]pirazol–2–carboxílico

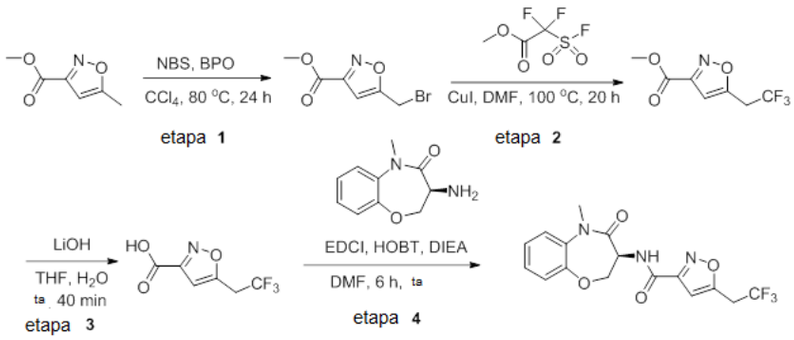
A una solución de etil (4R)–4–fenil–4H,5H,6H–pirrolo[1,2–b]pirazol–2–carboxilato (100 mg, 0,39 mmol) en metanol (2,1 mL) y agua (0,7 mL) se añadió hidróxido de potasio (67 mg, 1,19 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 3 N. El sólido resultante se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (80 mg, 90%). LC–MS (Método I): m/z = 228,9 $[M+H]^+$, 0,804 min.

Etapa 5: Preparación de (R)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fenil–5,6–dihidro–4H–pirrolo[1,2–b]pirazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Xbridge Phenyl OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (25,0% al 55,0% en 7 min) para obtener el compuesto del título. ^1H–RMN (400

MHz, DMSO–d_6) δ 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,20 (m, 8H), 6,32 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,84 (dt, *J* = 11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 2H), 4,45 – 4,31 (m, 2H), 4,22 (dt, *J* = 11,0, 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,09 (dtd, *J* = 12,7, 8,3, 4,2 Hz, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 403,2 $[M+H]^+$, 1,499 min.

Ejemplo 14: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(2,2,2–trifluoroetil)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de metil 5–(bromometil)isoxazol–3–carboxilato

A una solución de metil 5–metilisoxazol–3–carboxilato (4,65 g, 30 mmol) y N–bromosuccinimida en tetracloruro de carbono (250 mL) se añadió peróxido de benzoílo (2 mg, 0,1 mol%). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 80 ºC durante 24 horas. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para obtener el compuesto del título (1,6 g, 23%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 221,7 $[M+H]^+$, 0,746 min.

Etapa 2: Preparación de metil 5–(2,2,2–trifluoroetil)isoxazol–3–carboxilato

A una mezcla de metil 5–(bromometil)isoxazol–3–carboxilato (350 mg, 1,59 mmol) y yoduro cuproso (570 mg, 3,00 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL) se añadió metil 2,2–difluoro–2–(fluorosulfonil)acetato (1,44 g, 7,50 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para obtener el compuesto del título (125 mg, 37%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 209,9 $[M+H]^+$, 0,788 min.

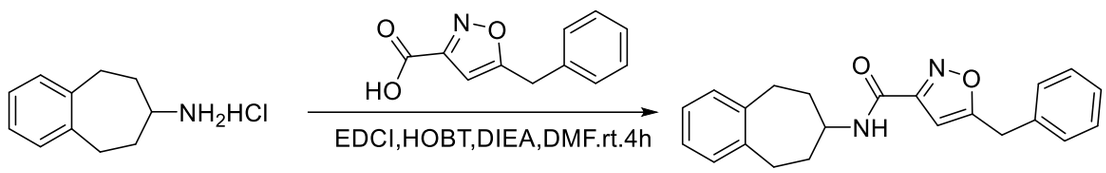
Etapa 3: Preparación de ácido 5–(2,2,2–trifluoroetil)isoxazol–3–carboxílico

A una solución de metil 5–(2,2,2–trifluoroetil)isoxazol–3–carboxilato (90 mg, 0,43 mmol) en 4:1 THF:H_2O (2,5 mL) se añadió hidróxido de litio (72 mg, 3 mmol). La solución resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y al residuo resultante se añadió agua (25 mL). Esta solución se lavó con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH~3–4 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas de esta extracción se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (43 mg crudo), que se usó directamente para la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método D): m/z = 196,9 $[M+H]^+$, 0,290 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(2,2,2–trifluoroetil)isoxazol–3–carboxamida

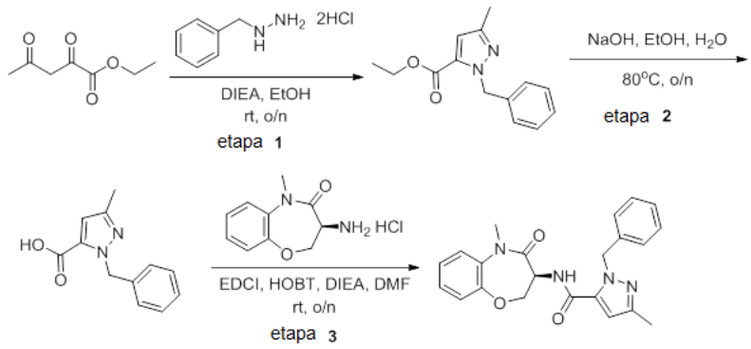
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cristalización (etanol/*n*–hexano) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo–*d*) δ 7,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 5,04 (dt, *J* = 11,1, 7,1 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,1, 9,7 Hz, 1H), 3,69 (q, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H). LC–MS (Método E): m/z = 370,2 $[M+H]^+$, 2,462 min.

Ejemplo 15: 5–bencil–N–(6,7,8,9–tetrahidro–5H–benzo[7]annulen–7–il)isoxazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25–7,14 (m, 5H), 7,15–7,07 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,17–4,04 (m, 1H), 2,89–2,69 (m, 4H), 2,02–1,97 (m, 2H), 1,43–1,23 (m, 2H). LC–MS (Método F): m/z = 347,1 $[M+H]^+$, 1,652 min.

Ejemplo 16: (S)–1–bencil–3–metil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–5–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 1–bencil–3–metil–1H–pirazol–5–carboxilato

A una solución de etil 2,4–dioxopentanoato (0,5 g, 3,20 mmol) y clorhidrato de bencilhidrazina (0,75 g, 3,84 mmol) en etanol (10 mL) se añadió N,N–diisopropiletilamina (1,2 g, 9,60 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (0,5 g, 65%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 245,2 $[M+H]^+$, 1,070 min.

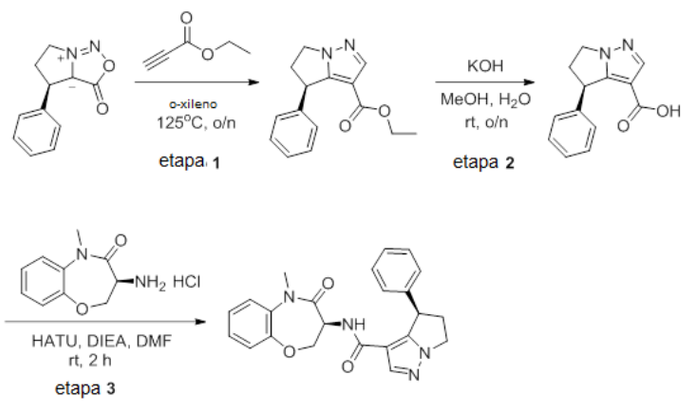
Etapa 2: Preparación de ácido 1–bencil–3–metil–1H–pirazol–5–carboxílico

Una solución de hidróxido de sodio (0,25 g, 6,02 mmol) en agua (1 mL) se añadió a una solución agitada de etil 1–bencil–3–metil–1H–pirazol–5–carboxilato (0,5 g, 2,01 mmol) en etanol (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH=3–4 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,4 g, 90%) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método C): m/z = 217,2 $[M+H]^+$, 1,219 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–1–bencil–3–metil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–5–carboxamida,

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 1H), 7,35–7,19 (m, 6H), 7,11–7,07 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,64–5,51 (m, 2H), 4,88–4,81 (m, 1H), 4,55–4,49 (m, 1H), 4,40–4,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LC–MS (Método L): m/z = 391,1 $[M+H]^+$, 1,437 min.

Ejemplo 17: (R)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fenil–5,6–dihidro–4H–pirrolo[1,2–b]pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil (4R)–4–fenil–4H,5H,6H–pirrolo[1,2–b]pirazol–3–carboxilato

A una solución agitada de (R)–3–oxo–4–fenil–3,4,5,6–tetrahidropirrolo[1,2–c][1,2,3]oxadiazol–7–io–3a–ida (380 mg, 1,88 mmol) en o–xileno (6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió etil prop–2–inoato (240 mg, 2,45 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 125 °C y se agitó durante la noche en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 25%) en forma de un aceite amarillo claro. LC–MS (Método J): m/z = 257,0 $[M+H]^+$, 1,323 min.

Etapa 2: Preparación de ácido (4R)–4–fenil–4H,5H,6H–pirrolo[1,2–b]pirazol–3–carboxílico

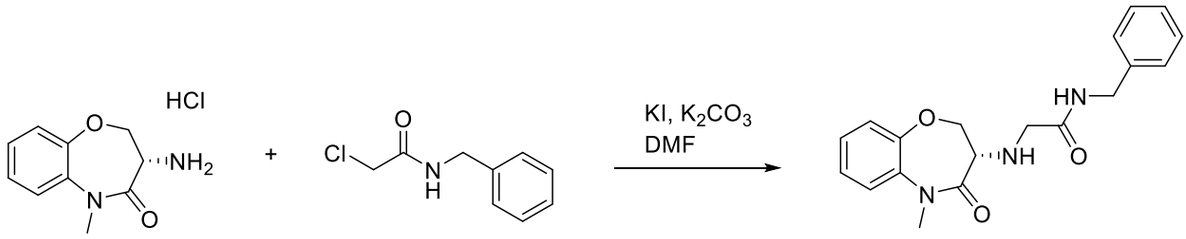
Una solución de hidróxido de potasio (67 mg, 1,19 mmol) en agua (7 mL) se añadió a una solución de etil (4R)–4–fenil–4H,5H,6H–pirrolo[1,2–b]pirazol–3–

carboxilato (100 mg, 0,39 mmol) en metanol (2,1 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con ácido clorhídrico (3 N, 20 mL). El precipitado se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (50 mg, 47%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 228,9 $[M+H]^+$, 0,738 min.

Etapa 3: Preparación de (R)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fenil–5,6–dihidro–4H–pirrolo[1,2–b]pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (25,0% de ACN al 55,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,34–7,14 (m, 6H), 7,10–7,02 (m, 2H), 4,77–4,58 (m, 2H), 4,35–4,23 (m, 1H), 4,22–4,03 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,19–3,05 (m, 1H), 2,39 (dq, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H). LC–MS (Método O): m/z = 403,0 $[M+H]^+$, 1,334 min.

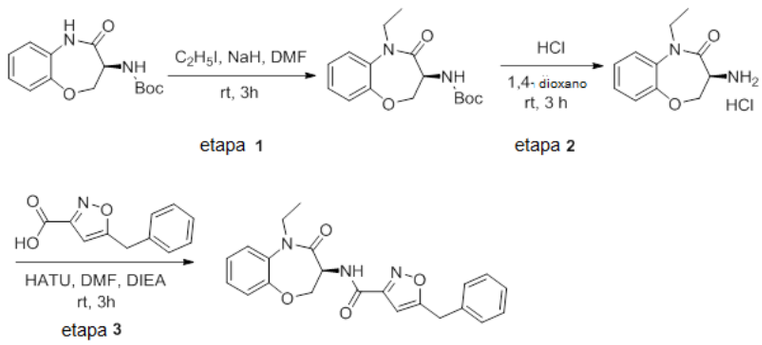
Ejemplo 18: (S)–N–bencil–2–((5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)amino)acetamida



Una mezcla de clorhidrato de (3S)–3–amino–5–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–4–ona (40 mg, 0,175 mmol, e.e. = 90%), *N*–bencil–2–cloroacetamida (18 mg, 0,097 mmol), K_2CO_3 (27 mg, 0,195 mmol) y KI (32 mg, 0,195 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con solución sat. de NH4Cl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano–EtOAc, 80:20 a 0:100) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46–7,08 (m, 10H), 4,51–4,37 (m, 2H), 4,33 (dd, *J* =

10,2, 7,4 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,61–3,43 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,06–2,97 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 340,0 $[M+H]^+$, 0,70 min. e.e. = 88% como se determinó en una columna Chiralcel OD–H (25 x 0,46 cm), 5 µm usando una fase móvil de n–hexano/(etanol+0,1% de isopropilamina) 35/65% v/v.

Ejemplo 19: (S)–5–bencil–N–(5–etil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil N–((3S)–5–etil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–3–il)carbamato

Hidruro de sodio (8,64 mg, 0,22 mmol) se añadió a una solución agitada de ter–butil N–((3S)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–3–il)carbamato (50 mg, 0,18 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Yodoetano (33,7 mg, 0,21 mmol) se añadió gota a gota. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (40 mg, 73%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 307,2 $[M+H]^+$, 1,021 min.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (3S)–3–amino–5–etil–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–4–ona

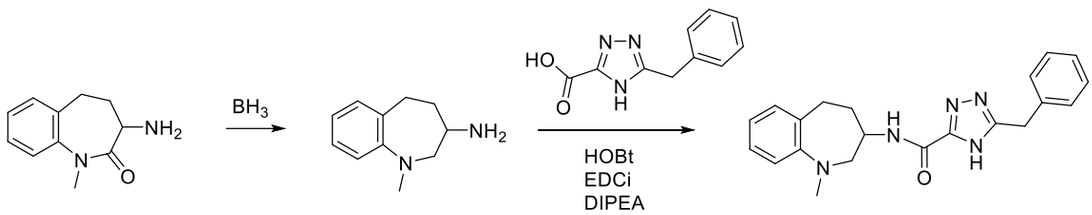
ter–Butil N–((3S)–5–etil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–3–il)carbamato (40 mg, 0,13 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la

siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método D): m/z = 207,1 $[M+H]^+$, 0,930 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–5–bencil–N–(5–etil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep $C_1$8 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,05% de TFA) y ACN (45,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener los compuestos del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54–7,51 (m, 1H), 7,38–7,21 (m, 8H), 6,54 (s, 1H), 4,84–4,75 (m, 1H), 4,56 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,39–4,33 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,10–4,03 (m, 1H), 3,67–3,60 (m, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 392,2 $[M+H]^+$, 2,181 min.

Ejemplo 20: 5–bencil–N–(1–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

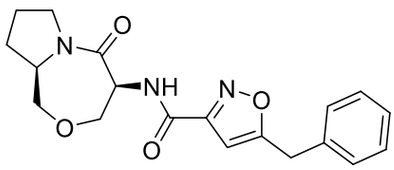


Complejo de borano–tetrahidrofurano (solución 1 M en THF, 570 µL, 0,570 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3–amino–1–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona (50 mg, 0,26 mmol) en THF (1 mL) que se había preenfriado hasta 0 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h antes de neutralizar con solución 1 M de HCl. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Las sustancias volátiles se removieron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía intercambio iónico en un cartucho SCX (MeOH ten 7M NH_3 en MeOH) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,14–7,02 (m, 2H), 6,93–6,85 (m, 1H), 6,84–6,74 (m, 1H), 3,10–2,85 (m, 2H), 2,84–2,68 (m, 4H), 2,66–2,54 (m, 1H), 2,48–2,36 (m, 1H), 1,89–1,77 (m, 1H), 1,75–1,55 (m, 2H), 1,33–1,06 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 177,2 $[M+H]^+$, 0,40 min.

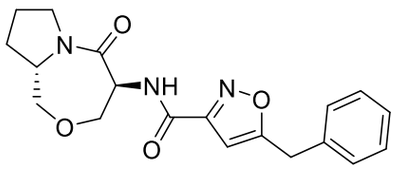
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2–MeOH, 95:5 a 80:20) y

luego por cromatografía de fase inversa (agua–CH_3CN, 100:0 a 50:50) para obtener el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,61–14,37 (m, 1H), 8,37–8,25 (m, 1H), 7,35–7,10 (m, 7H), 6,99–6,93 (m, 1H), 6,85 (td, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 4,19–4,11 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,05–2,98 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,81–2,73 (m, 2H), 2,65–2,58 (m, 1H), 1,89–1,78 (m, 1H), 1,68–1,55 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 362,4 $[M+H]^+$, 1,02 min.

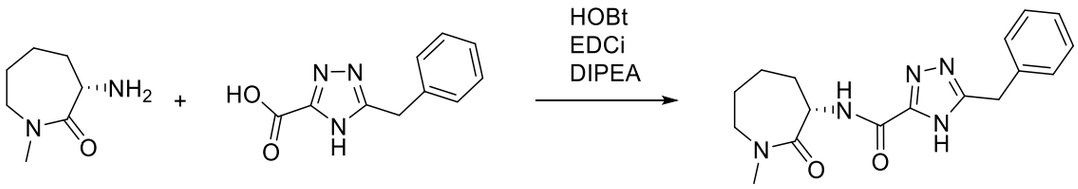
Ejemplo 21: 5–bencil–N–((4S,9aR)–5–oxohexahidro–1H,3H–pirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida



Ejemplo 22: 5–bencil–N–((4S,9aS)–5–oxohexahidro–1H,3H–pirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida

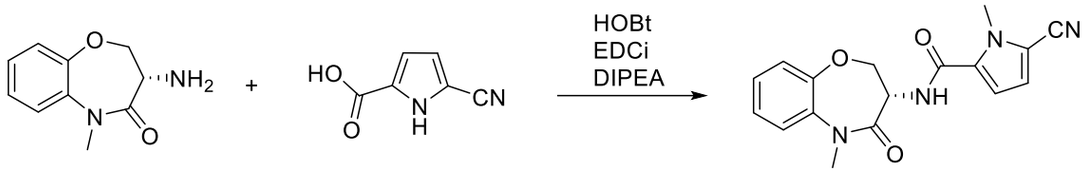


Ejemplo 23: (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxoazepan–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



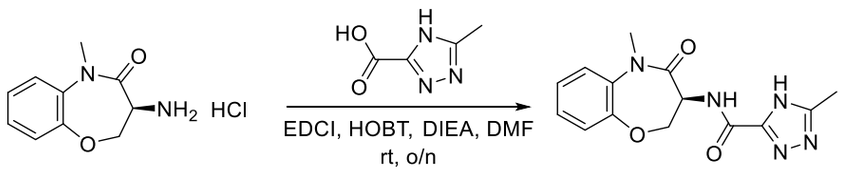
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH 9:1), luego por cromatografía en columna en gel de sílice modificado con KP–NH (EtOAc/MeOH 9:1) y luego por cromatografía de fase inversa (agua–CH_3CN, 70:30) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,44 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,37–7,20 (m, 5H), 4,75–4,65 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,68 (dd, *J* = 15,4, 11,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 15,3, 5,2 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,01–1,93 (m, 1H), 1,92–1,82 (m, 1H), 1,81–1,67 (m, 2H), 1,45–1,28 (m, 2H). LC–MS (Método A): m/z = 328,3 $[M+H]^+$, 0,74 min.

Ejemplo 24: (S)–5–ciano–1–metil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirrol–2–carboxamida



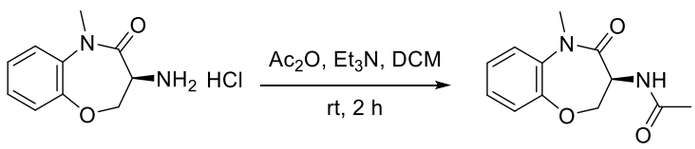
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano–EtOAc, 100:0 a 70:30) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32–7,19 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,00 (dt, *J* = 11,2, 6,9 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 9,7, 7,4 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 11,1, 9,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,47 (s, 3H). LC–MS (Método A): m/z = 325,0 $[M+H]^+$, 0,93 min.

Ejemplo 25: (S)–5–metil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,2 (br. s, 1H), 8,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,54–7,45 (m, 1H), 7,22–7,18 (m, 3H), 4,90–4,75 (m, 1H), 4,58 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,47–4,35 (m, 1H), 4,39 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). LC–MS (Método L): m/z = 302,0 $[M+H]^+$, 0,885 min.

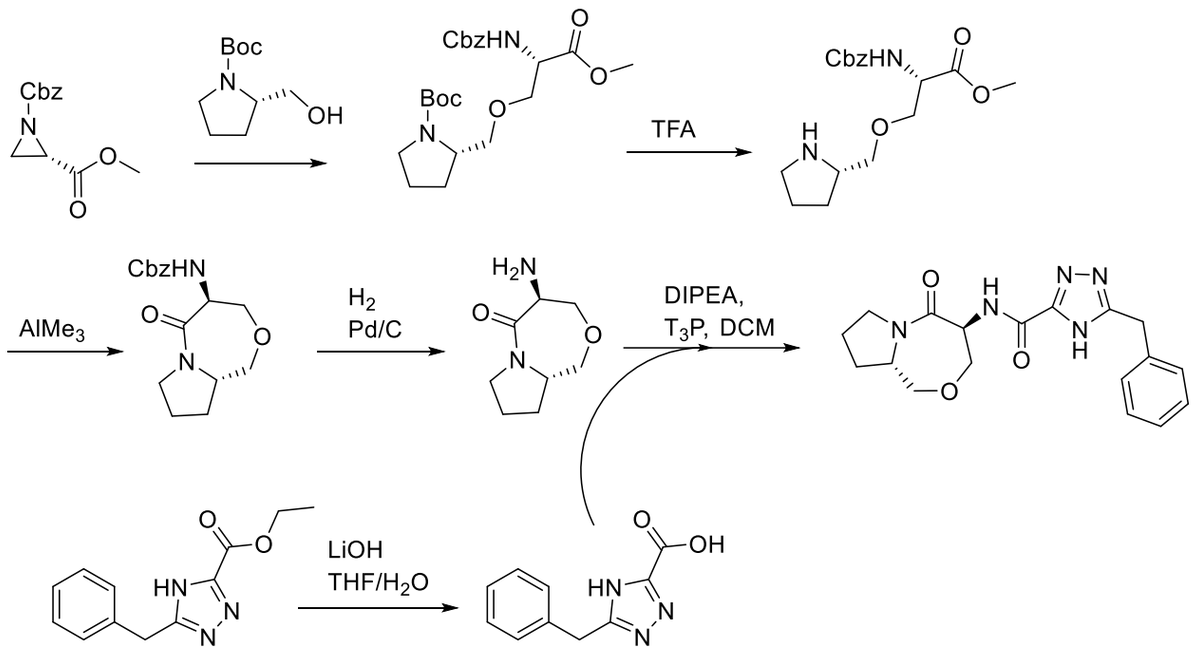
Ejemplo 26: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)acetamida



Anhídrido acético (20,5 mg, 0,20 mmol) se añadió a una solución de clorhidrato de (3S)–3–amino–5–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–4–ona (45,6 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 7,36–7,15 (m, 3H), 4,76–4,65 (m, 1H), 4,38–4,15 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,84 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 235,1 $[M+H]^+$, 1,340 min.

Ejemplo 27: 5–bencil–N–((4S,9aS)–5–oxohexahidro–1H,3H–pirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil (2S)–2–{[(2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–metoxi–3–oxopropoxi]metil}pirrolidin–1–carboxilato

Trifluoruro de boro dietil eterato (0,52 mL, 4,25 mmol) se añadió a una solución de 1–bencil 2–metil (2S)–aziridin–1,2–dicarboxilato (2,00 g, 8,50 mmol) y *N*–Boc–L–prolinol (6,85 g, 34,03 mmol) en $CHCl_3$ seco (20 mL) a –30 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL) con reextracción. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano–éter dietílico, 50:50) para obtener el producto del título (3,30 g, 89%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47–7,30 (m, 5H), 5,97–5,50 (m, 1H), 5,23–5,08 (m, 2H), 4,49

(br. s., 1H), 4,07–3,21 (m, 10H), 1,97–1,73 (m, 4H), 1,49–1,38 (m, 9H). LC–MS (Método A): m/z = 437,5 $[M+H]^+$, 1,18 min.

Etapa 2: Preparación de metil (2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–[(2S)–pirrolidin–2–ilmetoxi]propanoato

Una solución de ter–butil (2S)–2–{[(2S)–2–{[(benciloxi)carbonil](metil)amino}–3–metoxi–3–oxopropoxi]metil}pirrolidin–1–carboxilato (450 mg, 1,03 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en sílice modificada con KP–NH (ciclohexano–EtOAc, 80:20 a 60:40 luego MeOH puro) para obtener el compuesto del título (313 mg, 90%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48–7,29 (m, 5H), 6,23 (br. s., 1H), 5,22–5,10 (m, 2H), 4,50 (br. s., 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,9, 3,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 9,8, 3,3 Hz, 1H), 3,51–3,44 (m, 1H), 3,39–3,32 (m, 1H), 3,25 (dq, *J* = 4,5, 7,0 Hz, 1H), 3,02–2,93 (m, 1H), 2,91–2,81 (m, 1H), 1,87–1,63 (m, 3H), 1,44–1,32 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 337,3 $[M+H]^+$, 0,49 min.

Etapa 3: Preparación de bencil N–[(4S,9aS)–5–oxo–octahidropirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–4–il]carbamato

Solución de trimetilaluminio (2 M en heptano, 0,56 mL, 1,12 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de metil (2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–[(2S)–pirrolidin–2–ilmetoxi]propanoato (313 mg, 0,93 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a –30 °C. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadieron solución acuosa 1 N de HCl (4,63 mL, 4,63 mmol) y agua (5 mL). Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2, se filtró a través de una frita hidrofóbica (separador de fases) y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2–MeOH, 95:5) para dar el compuesto del título (217 mg, 77%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45–7,29 (m, 5H), 5,73 (br. s., 1H), 5,14 (br. s., 2H), 4,41 (br. s., 1H), 4,18–3,89 (m, 3H), 3,82–3,58 (m, 2H), 3,54–3,19 (m, 2H), 2,18–2,04 (m, 1H), 1,97–1,83 (m, 1H), 1,81–1,64 (m, 1H), 1,56 – 1,39 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 305,3 $[M+H]^+$, 0,74 min.

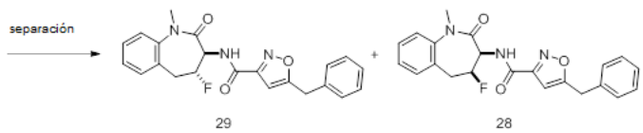
Etapa 4: Preparación de (4S,9aS)–4–amino–octahidropirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–5–ona

Paladio sobre carbón (10%, 75 mg) se añadió a una solución de bencil N–[(4S,9aS)–5–oxo–octahidropirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–4–il]carbamato (215 mg, 0,71 mmol) en MeOH (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se reemplazó con un aatmósfera de hidrógeno y la reacción se agitó durante 15 h. La reacción se neutralizó por filtración a través de un tapón de celite, lavando con abundante MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (116 mg, 96%) que se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,23–4,11 (m, 1H), 4,02 (dd, *J* = 12,5, 1,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 12,8, 4,5 Hz, 1H), 3,80–3,68 (m, 2H), 3,64 (dd, *J* = 4,4, 0,9 Hz, 1H), 3,41 (ddd, *J* = 11,9, 10,4, 6,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 12,7, 9,4 Hz, 1H), 2,18–2,08 (m, 1H), 2,00–1,87 (m, 1H), 1,86–1,68 (m, 1H), 1,57–1,44 (m, 1H). LC–MS (Método B): m/z = 171,1 $[M+H]^+$, 0,35 min.

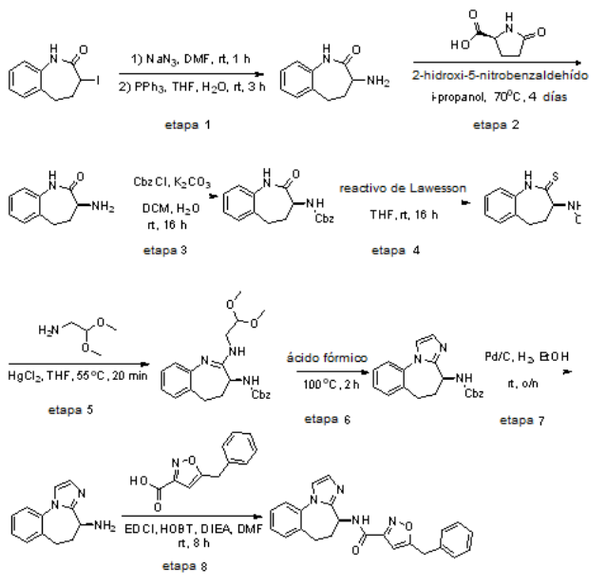
Etapa 5: Preparación de 5–bencil–N–((4S,9aS)–5–oxohexahidro–1H,3H–pirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

A una suspensión de ácido 5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (50 mg, 0,246 mmol) y (4S,9aS)–4–amino–octahidropirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–5–ona (42 mg, 0,246 mmol), en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió N,N–diisopropiletilamina (0,107 mL, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y luego se añadió solución de T3P (50% en peso en EtOAc, 0,22 mL, 0,37 mmol). Después de 40 minutos la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución 0,5 N de HCl, solución sat. de NaHCO3 y salmuera y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2–MeOH, 90:10 a 70:30) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,40–7,17 (m, 5H), 4,72 (dd, *J* = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 4,33–4,03 (m, 5H), 3,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,75–3,62 (m, 1H), 3,43 (dt, *J* = 6,8, 11,2 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* = 12,8, 9,5 Hz, 1H), 2,21–2,08 (m, 1H), 1,95–1,83 (m, 1H), 1,81–1,64 (m, 1H), 1,58–1,43 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 356,3 $[M+H]^+$, 0,67 min.

Ejemplo 28 y 29: 5–bencil–N–((3R,4S)–4–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida y 5–bencil–N–((3S,4R)–4–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida (28); y 5–bencil–N–((3R,4R)–4–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida y 5–bencil–N–((3S,4S)–4–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida (29)



Ejemplo 30: (S)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f]imidazo[1,2–a]azepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 3–amino–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona

A una solución de 3–yodo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona (4,50 g, 15,7 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL) se añadió azida de sodio (1,23 g, 18,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El precipitado se formó después de 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL). Se precipitaron más sólidos y la mezcla se agitó durante 10 minutos más. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó al vacío. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y agua (0,5 mL). Trifenilfosfina (4,50 g, 17,2 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se removieron por filtración. El

filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (2,00 g, 72%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z= 177,0 $[M+H]^+$, 0,413 min.

Etapa 2: Preparación de (3S)–3–amino–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona

A una solución de 3–amino–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona (1,85 g, 11,0 mmol) en isopropanol (200 mL) a 70 ºC se añadió ácido L–piroglutámico (1,42 g, 11,0 mmol) seguido por 2–hidroxi–5–nitrobenzaldehído (0,06 g, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 4 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido se recolectó por filtración, se enjuagó con isopropanol y el filtrado se alcalinizó con amonio hidróxido (28%, 10 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el compuesto del título (0,91 g, 49%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 177,0 $[M+H]^+$, 0,421 min.

Etapa 3: Preparación de bencil N–((3S)–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il)carbamato

Una solución de carbonato de potasio (2,00 g, 15 mmol) en agua (4 mL) se añadió a una solución de (3S)–3–amino–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–2–ona (0,5 g, 3 mmol) en diclorometano (30 mL) y luego se añadió bencil cloroformiato (0,77 g, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,87 g, 99%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 311,0 $[M+H]^+$, 0,838 min.

Etapa 4: Preparación de bencil N–((3S)–2–sulfanilidan–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il)carbamato

Reactivo de Lawesson (1,05 g, 2,6 mmol) se añadió a una solución de bencil N–((3S)–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il)carbamato (0,80 g, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. El precipitado se removió por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo

resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto crudo del título (0,82 g, 98%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 349,1 $[M+Na]^+$, 0,946 min.

Etapa 5: Preparación de bencil N–((3S)–2–((2,2–dimetoxietil)amino)–4,5–dihidro–3H–1–benzazepin–3–il)carbamato

2,2–Dimetoxietanamina (1,06 g, 10,1 mmol) se añadió a una mezcla de bencil N–((3S)–2–sulfanilidan–2,3,4,5–tetrahidro–1H–1–benzazepin–3–il)carbamato (0,81 g, 2,5 mmol) y dicloruro de mercurio (0,89 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL). La mezcla resultante se calentó durante 20 minutos a 55 ^oC. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,89 g, 90%) en forma de un sólido amarillo claro. LC–MS (Método C): m/z = 398,2 $[M+H]^+$, 1,182 min.

Etapa 6: Preparación de (S)–bencil (5,6–dihidro–4H–benzo[f]imidazo[1,2–a]azepin–4–il)carbamato

Una solución de bencil N–((3S)–2–((2,2–dimetoxietil)amino)–4,5–dihidro–3H–1–benzazepin–3–il)carbamato (0,85 g, 3 mmol) en ácido fórmico (8 mL, 96%) se calentó durante 2 horas a 100 ^oC. El sedimento negro se removió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL), se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso (1 N, 30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (0,68 g, 95%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 334,0 $[M+H]^+$, 0,671 min.

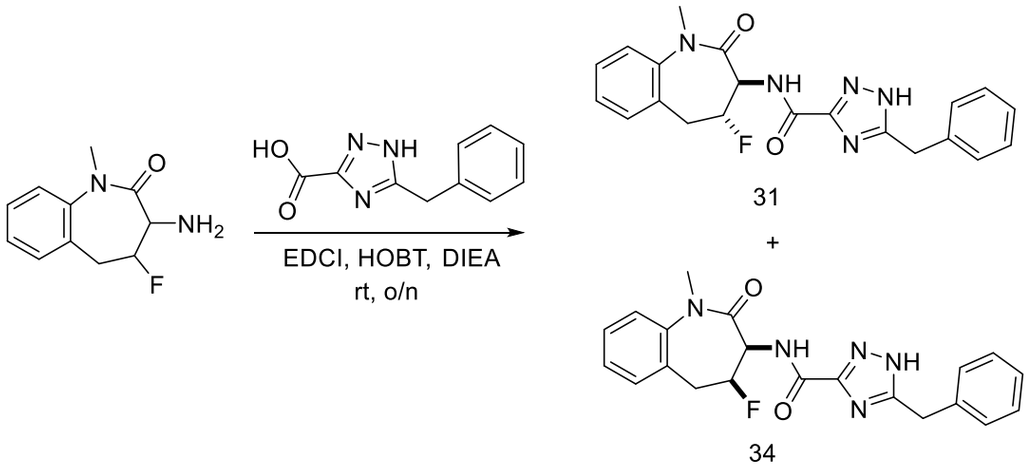
Etapa 7: Preparación de (S)–5,6–dihidro–4H–benzo[f]imidazo[1,2–a]azepin–4–amina,

Una solución de (S)–bencil (5,6–dihidro–4H–benzo[f]imidazo[1,2–a]azepin–4–il)carbamato (0,68 g, 2 mmol) en etanol (20 mL) se envejeció durante la noche en la presencia de paladio en carbono (10%, 0,5 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,40 g, 99%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 200,1 $[M+H]^+$, 0,915 min.

Etapa 8: Preparación de (S)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f]imidazo[1,2–a]azepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,1% de ácido fórmico) y ACN (45,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254/220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,46–7,41 (m, 3H), 7,40–7,21 (m, 6H), 6,96 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,80 (dd, *J* = 10,2, 7,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,72 (dd, *J* = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 2,45–2,27(m, 3H). LC–MS (Método O): m/z = 385,0 $[M+H]^+$, 1,587 min.

Ejemplo 31 y 34: 5–bencil–N–((3R,4R)–4–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–bencil–N–((3S,4S)–4–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (31); y 5–bencil–N–((3R,4S)–4–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–bencil–N–((3S,4R)–4–fluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (34)

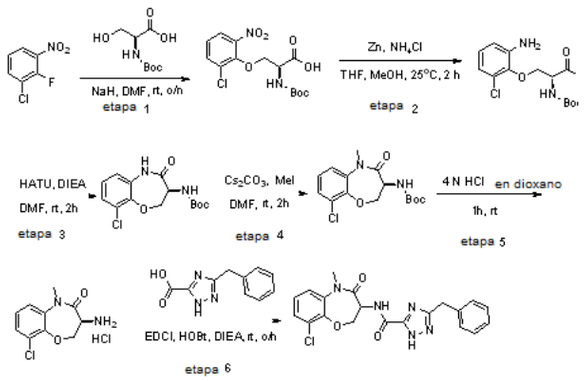


31

+

34

Ejemplo 32: (S)–5–bencil–N–(9–cloro–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido (2S)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)–3–(2–cloro–6–nitrofenoxi)propanoico

Hidruro de sodio (60%, 0,39 g, 97,6 mmol) se añadió a una solución de ácido (S)–2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–hidroxipropanoico (10,0 g, 48,8 mmol) en N,N–dimetilformamida (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2 horas a 0 °C, se añadió 1–cloro–2–fluoro–3–nitrobenceno (8,6 g, 48,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico (0,5 M, 50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por reverse fase cromatografía en columna usando una columna RP–C_{18} (acetonitrilo/agua, 7/3) para obtener el compuesto del título (5,5 g, 31%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método G): m/z = 361,0 $[M+H]^+$, 0,665 min.

Etapa 2: Preparación de ácido (2S)–3–(2–amino–6–clorofenoxi)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)propanoico

Zinc (8,13 g, 125 mmol) y cloruro de amonio (6,70 g, 125 mmol) se añadieron a una solución agitada de ácido (2S)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)–3–(2–cloro–6–nitrofenoxi)propanoico (4,5 g, 12,5 mmol) en metanol/tetrahidrofurano (100 mL, 1/1). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 25 °C. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4 g crudo) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método G): m/z = 331,0 $[M+H]^+$, 0,704 min.

Etapa 3: Preparación de ter–butil N–((3S)–9–cloro–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–3–il)carbamato

Hexafluorofosfato de 2–(7–Aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (1,1 g, 2,91 mmol) y etildiisopropilamina (0,94 g, 7,26 mmol) se añadieron a una solución agitada de ácido (2S)–3–(2–amino–6–clorofenoxi)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)propanoico (0,80 g, 2,42 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/6) para obtener el compuesto del título (0,18 g, 24%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método G): m/z = 313,0 $[M+H]^+$, 1,006 min.

Etapa 4: Preparación de ter–butil N–((3S)–9–cloro–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–3–il)carbamato

Yodometano (82 mg, 0,58 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de ter–butil N–((3S)–9–cloro–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–3–il)carbamato (180 mg, 0,58 mmol) y carbonato de cesio (188 mg, 0,58 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/6) para obtener el compuesto del título (120 mg, 64%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método G): m/z = 327,0 $[M+H]^+$, 1,045 min.

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (3S)–3–amino–9–cloro–5–metil–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–4–ona

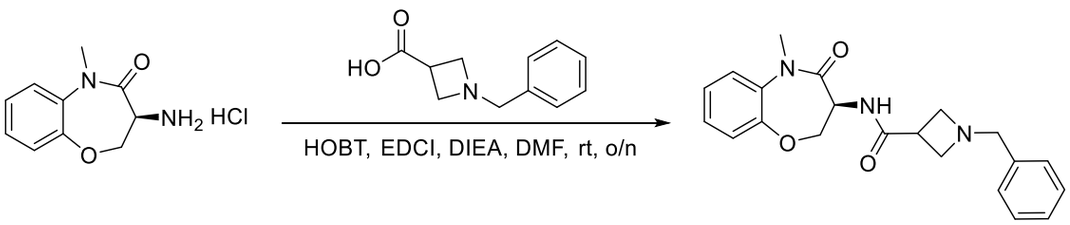
ter–butil N–((3S)–9–cloro–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–3–il)carbamato (120 mg, 0,37 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para

obtener el compuesto del título (83 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método G): m/z = 227,0 $[M+H]^+$, 0,772 min.

Etapa 6: Preparación de (S)–5–bencil–N–(9–cloro–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

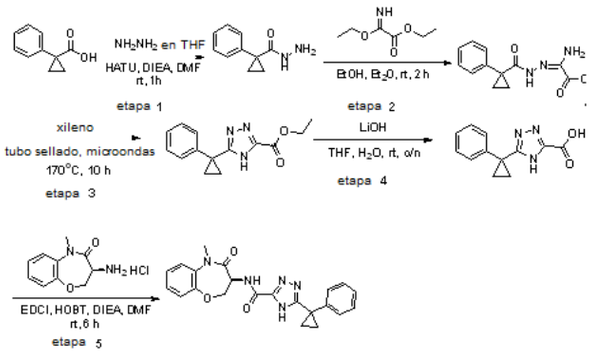
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44–7,20 (m, 8H), 4,98 (dd, *J* = 15,2, 10,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 13,2, 10,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 15,2, 13,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). LC–MS (Método Q): m/z = 412,2 $[M+H]^+$, 1,336 min.

Ejemplo 33: (S)–1–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)azetidin–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (30,0% de ACN al 60,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 4H), 7,19 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,95–4,80 (m, 1H), 4,67 (dd, *J* = 9,6, 7,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,22–3,02 (m, 1H). LC–MS (Método O): m/z = 365,9 $[M+H]^+$, 1,215 min.

Ejemplo 35: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1–fenilciclopropan–1–carbohidrazida

Una solución de hidrazina en tetrahidrofurano (1 M, 30 mL) se añadió a una solución de ácido 1–fenilciclopropan–1–carboxílico (0,48 g, 3,00 mmol), hexafluorofosfato de 2–(7–aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (1,37 g, 3,60 mmol) y etildiisopropilamina (1,16 g, 8,98 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/2) para obtener el compuesto del título (0,53 g, 98%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método R: m/z = 177,2 $[M+H]^+$, 0,670 min.

Etapa 2: Preparación de etil 2–amino–2–(((1–fenilciclopropil)formamido)imino)acetato

Etil 2–etoxi–2–iminoacetato (452 mg, 3,11 mmol) se añadió a una solución agitada de 1–fenilciclopropan–1–carbohidrazida (528 mg, 3,00 mmol) en etanol/éter (12 mL, 1/3). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido amarillo se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (300 mg, 36%). LC–MS (Método S: m/z = 276,2 $[M+H]^+$, 0,663 min.

Etapa 3: Preparación de etil 5–(1–fenilciclopropil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato

Una solución de etil 2–amino–2–(((1–fenilciclopropil)formamido)imino)acetato (275 mg, 1,00 mmol) en xileno (10 mL) se irradió con radiación por microondas durante 10 horas a 170 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (100 mg, 39%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 258,1 $[M+H]^+$, 1,641 min.

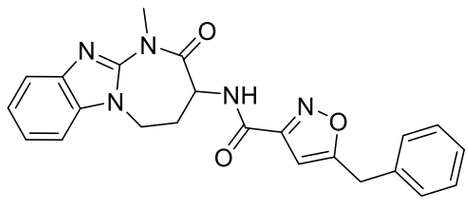
Etapa 4: Preparación de ácido 5–(1–fenilciclopropil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico

Una solución de hidróxido de litio (28 mg, 1,17 mmol) en agua (1 mL) se añadió a una solución de etil 5–(1–fenilciclopropil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (100 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de ajustar el pH a 6–7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (90 mg crudo) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método R): m/z = 230,2 $[M+H]^+$, 0,530 min.

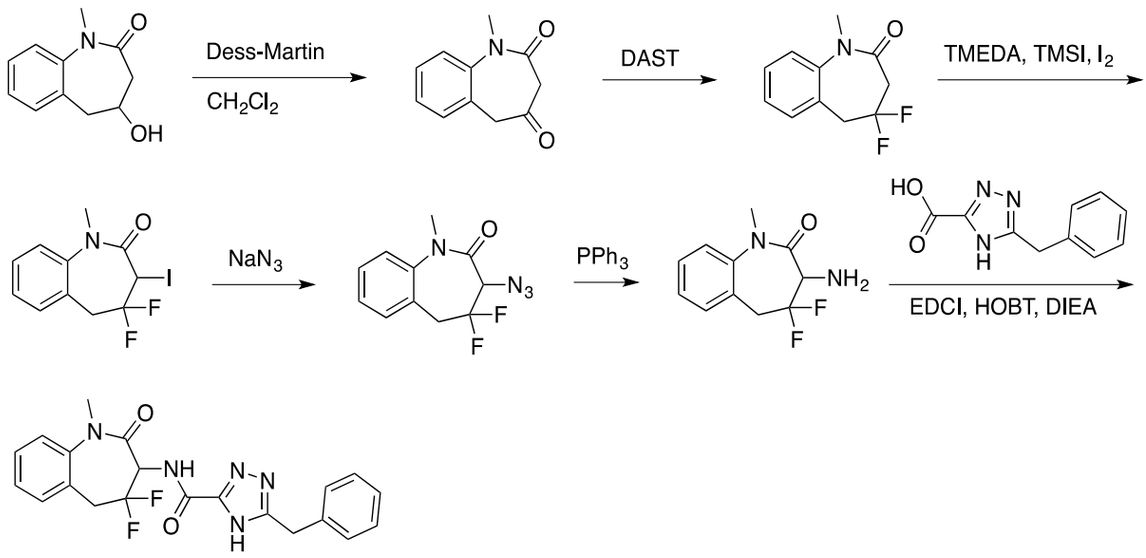
Etapa 5: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44–7,20 (m, 9H), 4,99 (dd, *J* = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 9,6, 7,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 11,6, 10,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,67–1,56 (m, 2H), 1,46–1,29 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 404,1 $[M+H]^+$, 1,966 min.

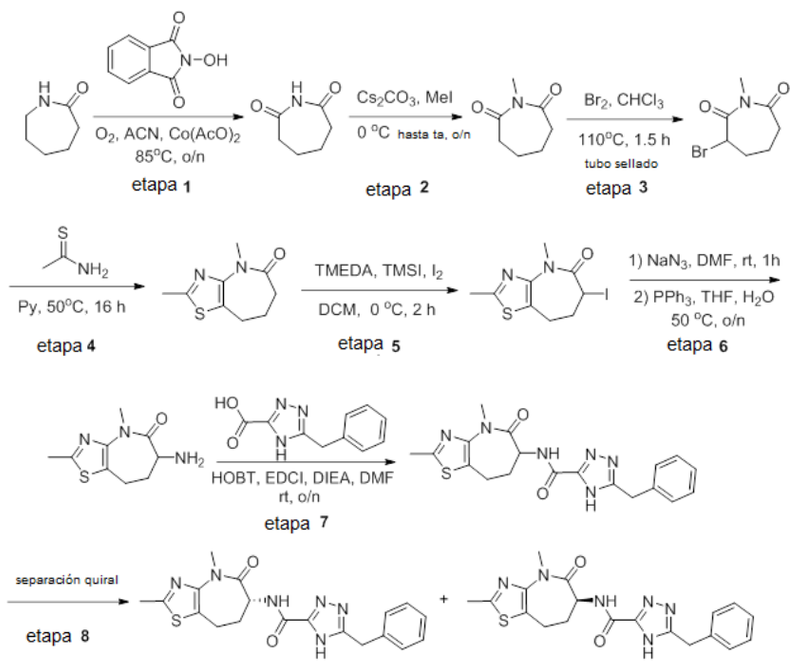
Ejemplo 36: 5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[4,5]imidazo[1,2–a][1,3]diazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida



Ejemplo 37: (R)–5–bencil–N–(4,4–difluoro–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Ejemplo 38A y 38B: (S)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y (R)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de azepan–2,7–diona

Una solución agitada de azepan–2–ona (11,3 g, 100 mmol), 2–hidroxiisoindolin–1,3–diona (1,63 g, 10 mmol) y acetato de cobalto (88,5 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se inundó con oxígeno (balón). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 85 °C bajo una atmósfera de oxígeno. Los

sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (3,70 g, 29,1%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 128,2 $[M+H]^+$, 0,683 min.

Etapa 2: Preparación de 1–metilazepan–2,7–diona

Yodometano (1,68 g, 11,8 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de azepan–2,7–diona (1,50 g, 11,8 mmol) y carbonato de cesio (3,85 g, 5,0 mmol) en N,N–dimetilformamida (25 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (1,1 g, 66,1%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 142,1 $[M+H]^+$, 0,863 min.

Etapa 3: Preparación de 3–bromo–1–metilazepan–2,7–diona

Bromo (632 mg, 4,00 mmol) se añadió a una solución agitada de 1–metilazepan–2,7–diona (564 mg, 4,0 mmol) en cloroformo (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 1,5 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (600 mg crudo) en forma de un aceite marrón. LC–MS (Método C): m/z = 220,1 $[M+H]^+$, 0,940 min.

Etapa 4: Preparación de 2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–5(6H)–ona

Etanotioamida (300 mg, 4,0 mmol) se añadió a una solución de 3–bromo–1–metilazepan–2,7–diona (600 mg, 4,0 mmol) en piridina (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas, se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (70 mg, 9%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 197,1 $[M+H]^+$, 0,981 min.

Etapa 5: Preparación de 6–yodo–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–5(6H)–ona

N^1,N^1,N^2,N^2–tetrametiletan–1,2–diamina (124 mg, 1,07 mmol) se añadió a una solución agitada de 2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–5(6H)–ona (70 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C seguido por adición de yodotrimetilsilano (214 mg, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Después de añadir yodo (137,2 mg, 0,54 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas a 0 °C y se neutralizó con tiosulfato de sodio acuoso (5%, 15 mL). La solución resultante se agitó durante 15 minutos más y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (61 mg crudo) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método R): m/z = 323,2$[M+H]^+$, 0,820 min.

Etapa 6: Preparación de 6–amino–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–5(6H)–ona

A una solución de 6–yodo–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–5(6H)–ona (61 mg, 0,19 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL) se añadió azida de sodio (37,1 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL) y trifenilfosfina (149,3 mg, 0,57 mmol) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (33 mg, 83%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 212,1 $[M+H]^+$, 0,735 min.

Etapa 7: Preparación de 5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: columna: X

bridge Prep C_{18}, 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN (20% al 80% durante 12 min); detector, UV 220 & 254 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método R): m/z = 397,1$[M+H]^+$, 1,095 min.

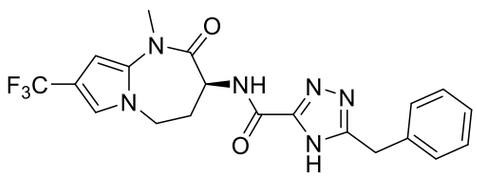
Etapa 8: Preparación de (R)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y (S)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

Los enantiómeros de 5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (24 mg, 0,06 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexanos, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 15 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 17,5 min; UV 220 & 254 nm; RT 1:10,18 min; RT 2: 15,13 min para obtener los compuestos del título:

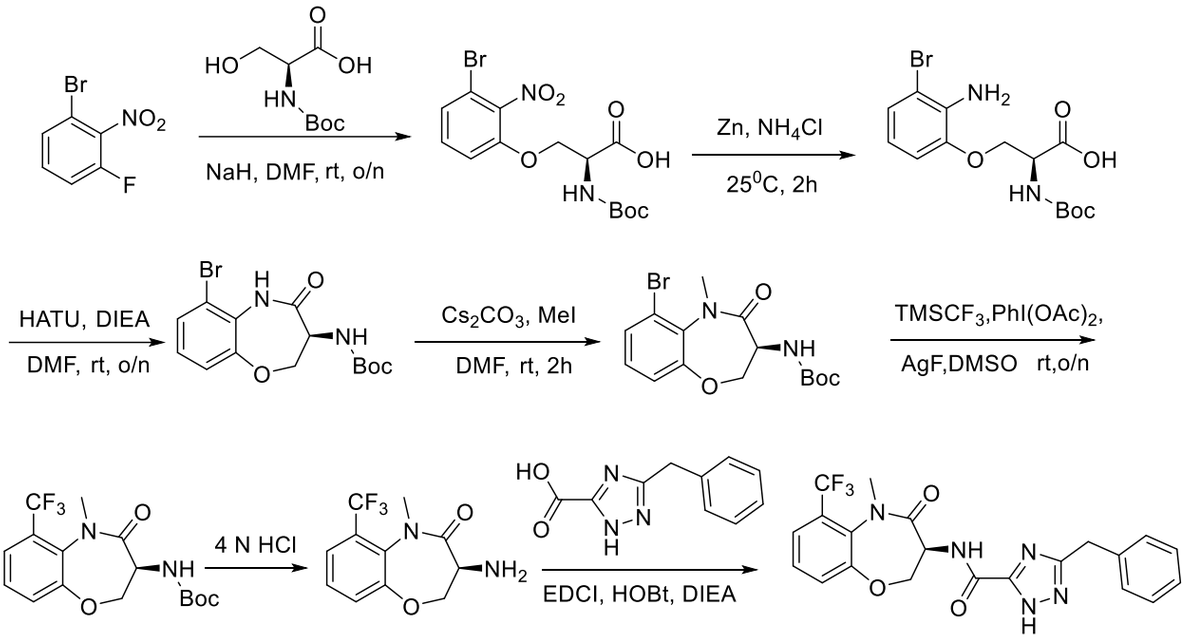
Ejemplo 38B (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 7,36–7,25 (m, 5H), 4,73–4,69 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,05–2,88 (m, 2H), 2,73–2,64 (m, 4H), 2,36–2,27 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 397,1 $[M+H]^+$, 1,623 min.

Ejemplo 38A (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol– *d*$_4$) δ 7,36–7,24 (m, 5H), 4,73–4,68 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,06–2,87 (m, 2H), 2,73–2,63 (m, 4H), 2,36–2,27 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 397,1 $[M+H]^+$, 1,623 min.

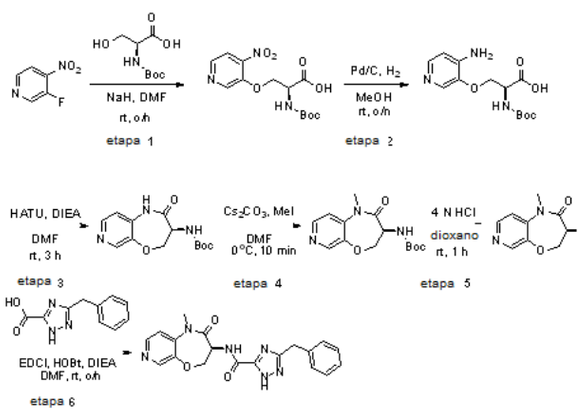
Ejemplo 39: (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–8–(trifluorometil)–2,3,4,5–tetrahidro–1H–pirrolo[1,2–a][1,3]diazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Ejemplo 40: (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–6–(trifluorometil)–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Ejemplo 41: (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidropirido[3,4–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido (2S)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)–3–((4–nitropiridin–3–il)oxi)propanoico

Hidruro de sodio (60%, 1,92 g, 80,1 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido (2S)–2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–hidroxipropanoico (8,21 g, 40,0 mmol) en dimetilformamida (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. Después de agitar durante 2 horas a 0 ºC, una solución de 3–fluoro–4–nitropiridina (5,52 g, 40,0 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por

reverse fase CombiFlash usando una columna RP–C_{18} (acetonitrilo/agua, 1/4) para obtener el compuesto del título (2,41 g, 18%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 328,1 $[M+H]^+$, 0,829 min.

Etapa 2: Preparación de ácido (2S)–3–((4–aminopiridin–3–il)oxi)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)propanoico

Ácido (2S)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)–3–((4–nitropiridin–3–il)oxi)propanoico (2,41 g, 7,34 mmol) en metanol (20 mL) se envejeció durante la noche a temperatura ambiente en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 345 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,8 g, 83%) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método S): m/z = 298,1 $[M+H]^+$, 0,601 min.

Etapa 3: Preparación de ter–butil N–((3S)–2–oxo–1H,2H,3H,4H–pirido[3,4–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato

Hexafluorofosfato de 2–(7–Aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (1,5 g, 4,04 mmol) y etildiisopropilamina (1,30 g, 10,1 mmol) se añadieron a una solución agitada de ácido (2S)–3–((4–aminopiridin–3–il)oxi)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)propanoico (1,01 g, 3,37 mmol) en N,N–dimetilformamida (13 mL). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (0,4 g, 83%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 280,1 $[M+H]^+$, 0,604 min.

Etapa 4: Preparación de ter–butil N–((3S)–1–metil–2–oxo–1H,2H,3H,4H–pirido[3,4–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato

Yodometano (203 mg, 1,43 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de ter–butil N–((3S)–2–oxo–1H,2H,3H,4H–pirido[3,4–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato (400 mg, 1,43 mmol) y carbonato de cesio (467 mg, 1,43 mmol) en N,N–dimetilformamida (7 mL). Después de agitar durante 10 minutos a 0 ^oC, la mezcla

de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (300 mg, 72%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 294,1 $[M+H]^+$, 0,650 min.

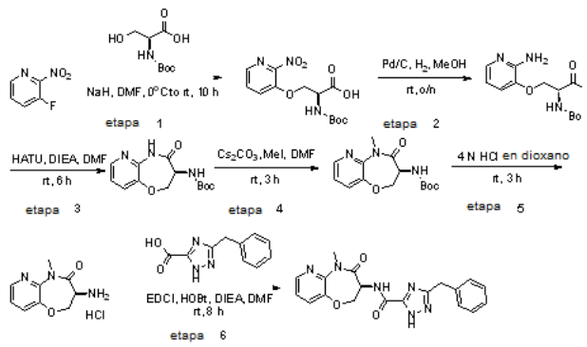
Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (3S)–3–amino–1–metil–1H,2H,3H,4H–pirido[3,4–b][1,4]oxazepin–2–ona

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 M, 5 mL, 20 mmol) se añadió a una solución de ter–butil N–((3S)–1–metil–2–oxo–1H,2H,3H,4H–pirido[3,4–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato (300 mg, 1,02 mmol) en 1,4–dioxano (7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró para obtener el compuesto del título (215 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método S): m/z = 194,1 $[M+H]^+$, 0,184 min.

Etapa 6: Preparación de (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidropirido[3,4–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

Una solución de clorhidrato de (3S)–3–amino–1–metil–1H,2H,3H,4H–pirido[3,4–b][1,4]oxazepin–2–ona (115 mg, 0,50 mmol) en N,N–dimetilformamida (1 mL) se añadió a una solución agitada de ácido 5–bencil–2H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (102 mg, 0,50 mmol), etildiisopropilamina (129 mg, 1,00 mmol), clorhidrato de N^1–((etilimino)metilen)–N^3,N^3–dimetilpropan–1,3–diamina (115 mg, 0,60 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (92 mg, 0,60 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 15% de B al 45% de B durante 10 min; 254 nm. Las fracciones recolectadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,34 (s, 1H), 8,54–8,46 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,36–7,29 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,77 (dd, *J* = 10,0, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 11,6, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 379,2 $[M+H]^+$, 0,888 min.

Ejemplo 42: (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido (2S)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)–3–((2–nitropiridin–3–il)oxi)propanoico

Hidruro de sodio (60%, 2 g, 50 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido (2S)–2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–hidroxipropanoico (5 g, 25,0 mmol) en N,N–dimetilformamida (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 2 horas. 3–Fluoro–2–nitropiridina (3,6 g, 25,3 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas más antes de neutralizar con ácido clorhídrico (3 N, 5 mL). Después de ajustar el pH a 3–4 con ácido clorhídrico (3 N, 20 mL), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa con una columna RP–C_{18} (acetonitrilo/agua, 1/2) para obtener el compuesto del título (3,2 g, 39%) en forma de un aceite amarillo claro. LC–MS (Método C): m/z = 272,1 $[M+H–(t–BuO)]^+$, 1,269 min.

Etapa 2: Preparación de ácido (2S)–3–((2–aminopiridin–3–il)oxi)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)propanoico

Ácido (2S)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)–3–((2–nitropiridin–3–il)oxi)propanoico (0,45 g, 1,4 mmol) en metanol (20 mL) se envejeció durante la noche a temperatura ambiente en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 0,5 g) bajo atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,32 g, 78%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 298,1 $[M+H]^+$, 0,982 min.

Etapa 3: Preparación de ter–butil N–((3S)–4–oxo–2H,3H,4H,5H–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato

Hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,73 g, 1,92 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (0,25 g, 1,93 mmol) se añadieron a una solución agitada de (2S)–3–((2–aminopiridin–3–il)oxi)–2–(((ter–butoxi)carbonil)amino)propanoico (0,45 g, 1,51 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). Después de agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (0,11 g, 26%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 280,1 $[M+H]^+$, 1,248 min.

Etapa 4: Preparación de ter–butil N–((3S)–5–metil–4–oxo–2H,3H,4H,5H–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato

Yodometano (50 mg, 0,35 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de ter–butil N–((3S)–4–oxo–2H,3H,4H,5H–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato (100 mg, 0,36 mmol) y carbonato de cesio (120 mg, 0,36 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (90 mg, 86%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 294,1 $[M+H]^+$, 1,333 min.

Etapa 5: Preparación de (3S)–3–amino–5–metil–2H,3H,4H,5H–pirido–[3,2–b][1,4]oxazepin–4–ona clorhidrato

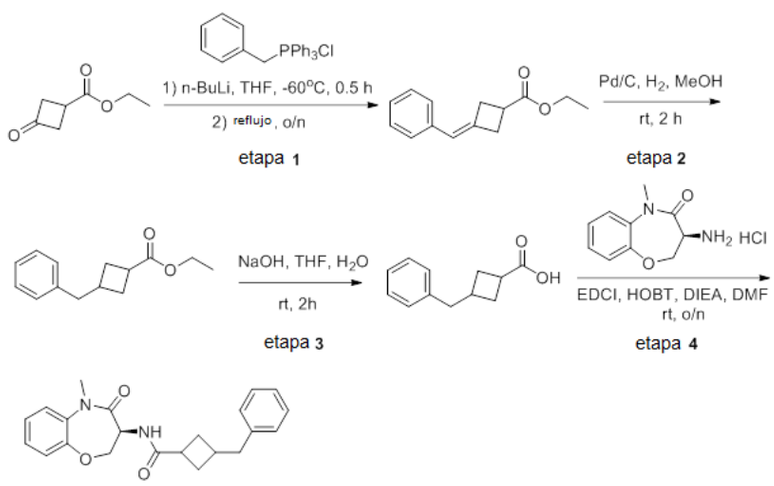
ter–butil N–((3S)–5–metil–4–oxo–2H,3H,4H,5H–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato (90 mg, 0,31 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (65 mg, 93%) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la

siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método C): m/z = 194,1 $[M+H]^+$, 0,847 min.

Etapa 6: Preparación de (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

Una solución de (3S)–3–amino–5–metil–2H,3H,4H,5H–pirido–[3,2–b][1,4]oxazepin–4–ona clorhidrato (55 mg, 0,24 mmol) en N,N–dimetilformamida (1 mL) se añadió a una solución agitada de ácido 5–bencil–2H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (80 mg, 0,40 mmol), 1–hidroxi–benzotrizol (70 mg, 0,53 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil)–N'–etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (160 mg, 1,21 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL). Después de agitar durante 8 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Columna, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,1% de ácido fórmico) y ACN (30,0% de ACN al 60,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,45 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,37–7,21 (m, 6H), 4,92–4,82 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 11,4, 9,6 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 9,6, 7,5 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 379,1 $[M+H]^+$, 1,611 min.

Ejemplo 43: 3–bencil–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)ciclobutan–1–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 3–(fenilmetilidene)ciclobutan–1–carboxilato

Una solución de n–butil–litio en hexano (2,5 M, 3,4 mL, 8,5 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de cloruro de benciltrifenilfosfonio (3,3 g, 8,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) a –60 ºC. La mezcla resultante se agitó a –60 ºC durante 0,5 horas y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Etil 3–oxociclobutanecarboxilato (1,2 g, 8,5 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/20) para obtener el compuesto del título (0,14 g, 8%) en forma de un aceite amarillo claro. LC–MS (Método S): m/z = 217,2 $[M+H]^+$, 1,144 min.

Etapa 2: Preparación de etil 3–bencilciclobutan–1–carboxilato:

Etil 3–(fenilmetilidene)ciclobutan–1–carboxilato (130 mg, 0,6 mmol) en etanol (5 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 15 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (100 mg crudo) en forma de un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método S): m/z = 219,3 $[M+H]^+$, 1,160 min.

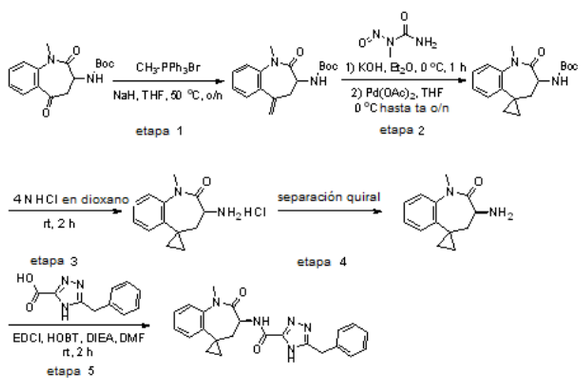
Etapa 3: Preparación de ácido 3–bencilciclobutan–1–carboxílico:

Una solución de hidróxido de sodio (60 mg, 1,5 mmol) en agua (1 mL) se añadió a una solución de etil 3–bencilciclobutan–1–carboxilato (100 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), se ajustó a pH=3 con ácido clorhídrico acuoso (3 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título (85 mg, 97%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 190,9 $[M+H]^+$, 0,954 min.

Etapa 4: Preparación de 3–bencil–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)ciclobutan–1–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,05% de NH_3H_2O), ACN (25% de ACN al 55% de B durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29–7,13 (m, 9H), 6,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,93–4,86 (m, 1H), 4,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,88–2,69 (m, 3H), 2,48 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,35–2,24 (m, 2H), 2,09–1,91 (m, 2H). LC–MS (Método O): m/z = 365,0 $[M+H]^+$, 1,585 min.

Ejemplo 44: (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil 1–metil–5–metilen–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–ilcarbamato

A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (4,4 g, 12,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidruro de sodio (60%, 0,30 g, 12,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla una solución de ter–butil 1–metil–2,5–dioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–ilcarbamato (1,50 g, 4,93 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió gota a gota a 50 °C. Después de agitar durante la noche a 50 °C, la mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato

de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (600 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 303,2 $[M+H]^+$, 1,531 min.

Etapa 2: Preparación de ter–butil N–[7–metil–6–oxo–7–azatriciclo[6,4,0,0–[2,4]]dodeca–1(8),9,11–trien–5–il]carbamato

A una solución de hidróxido de potasio (2,23 g, 39,7 mmol) en agua (3,3 mL) se añadió una solución de 1–metil–1–nitrosourea (2,05 g, 19,7 mmol) en éter (100 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y luego la fase orgánica se separaron para obtener la solución de diazometano (100 mL). A una solución de ter–butil 1–metil–5–metilen–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–ilcarbamato (0,6 g, 1,99 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió la solución de diazometano (100 mL) gota a gota, seguido por adición de una mezcla de paladio diacetato (45 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (0,15 g, 24%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 317,2 $[M+H]^+$, 1,531 min.

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de 3–amino–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroespiro[1–benzazepin–5,1–ciclopropan]–2–ona

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 N, 10 mL) se añadió a una solución de ter–butil N–[7–metil–6–oxo–7–azatriciclo[6,4,0,0–[2,4]]dodeca–1(8),9,11–trien–5–il]carbamato (150 mg, 0,60 mmol) en 1,4–dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (95 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método K): m/z = 217,2 $[M+H]^+$, 0,635 min.

Etapa 4: Preparación de (3S)–3–amino–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroespiro[1–benzazepin–5,1–ciclopropan]–2–ona (primer isómero eluido) y (3R)–3–amino–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroespiro[1–benzazepin–5,1–ciclopropan]–2–ona (segundo isómero eluido)

Clorhidrato de 3–Amino–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroespiro[1–benzazepin–5,1–ciclopropan]–2–ona (90 mg crudo) se separaron por HPLC prep quiral con las

siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux Cellulose–4, AXIA empaquetada, 2,12 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexanos (0,1% DEA), fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 35% de B durante 17,5 min; 220/254 nm; RT1: 11,24 min; RT2: 13,82 min para obtener los compuestos del título.

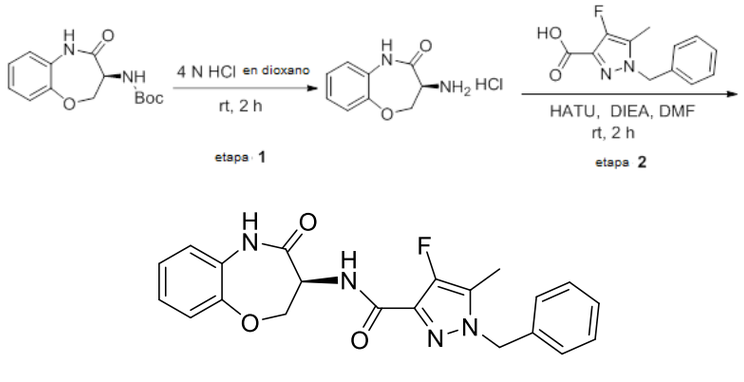
Primer isómero eluido: (36 mg, 38%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 217,2 $[M+H]^+$, 1,096 min.

Segundo isómero eluido: (46 mg, 48%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 217,2 $[M+H]^+$, 1,089 min.

Etapa 5: Preparación de (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% en 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45–7,32 (m, 2H), 7,35–7,20 (m, 7H), 4,46–4,36 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,71–2,65 (m, 1H), 1,57 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,10–1,07 (m, 1H), 0,75–0,63 (m, 2H), 0,42–0,37 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 402,2 $[M+H]^+$, 1,871 min.

Ejemplo 45: (S)–1–bencil–4–fluoro–5–metil–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



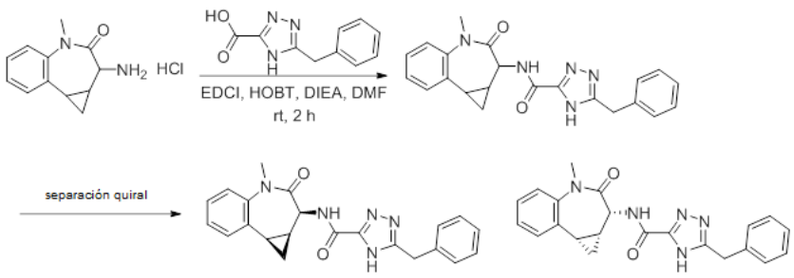
Etapa 1: Preparación de clorhidrato de (3S)–3–amino–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–4–ona

ter–Butil N–((3S)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1,5–benzoxazepin–3–il)carbamato (100 mg, 0,36 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (100 mg crudo) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método E): m/z = 178,9 $[M+H]^+$, 0,397 min.

Etapa 2: Preparación de (S)–1–bencil–4–fluoro–5–metil–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 15% de B al 45% de B en 10 min; 254 nm. Las fracciones recolectadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 10,15 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43–7,28 (m, 3H), 7,20–7,09 (m, 6H), 5,39 (s, 2H), 4,80 (dt, *J* = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 4,53–4,39 (m, 2H), 2,17 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H). LC–MS (Método F): m/z =395,0 $[M+H]^+$, 2,860 min.

Ejemplo 46: 5–bencil–N–((2S)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de

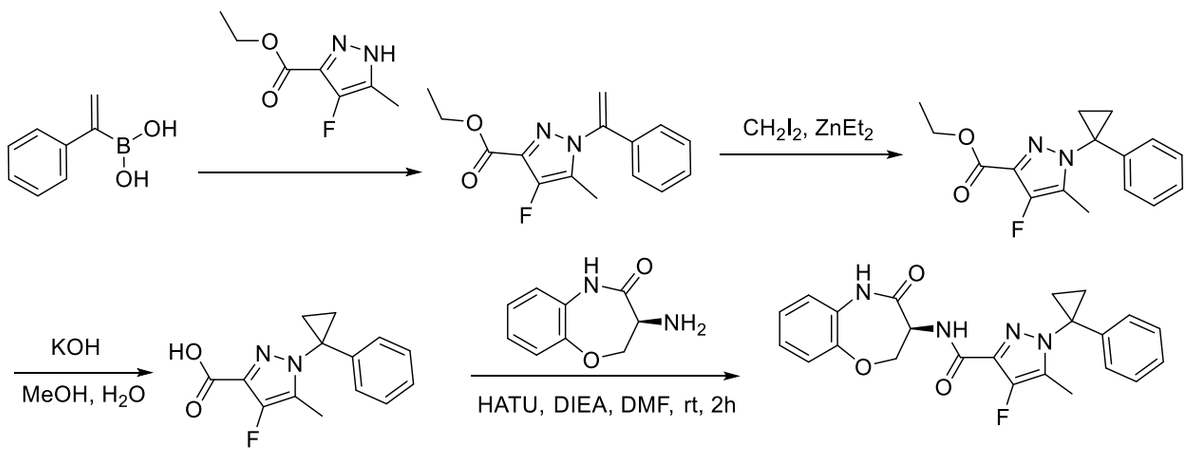
B durante 7 min; 254/220 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método J): m/z = 388,2 $[M+H]^+$, 1,305 min.

Los enantiómeros de 5–bencil–N–{7–metil–6–oxo–7–azatriciclo[6,4,0,0^{2,4}]dodeca–1(8),9,11–trien–5–il}–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC, 2,0 cm x 25 cm (5 µm); fase móvil A: hexanos, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 30 min; 254/220 nm; RT1: 10,478 min; RT2: 13,826 min para obtener los compuestos del título:

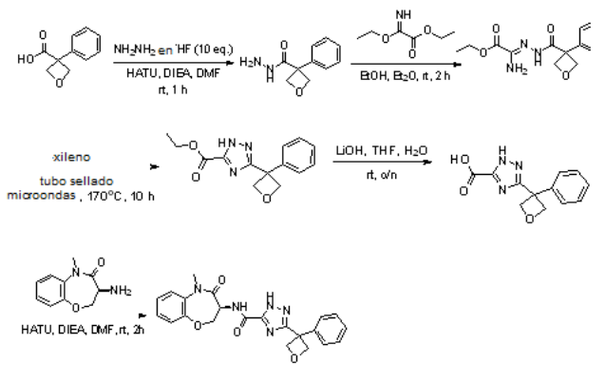
Ejemplo 46A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 8,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,39–7,17 (m, 8H), 7,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,28–1,80 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 1,04 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 388,2 [M+H]+, 1,302 min.

Ejemplo 46B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 8,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,39–7,18 (m, 8H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 388,2 $[M+H]^+$, 1,306 min.

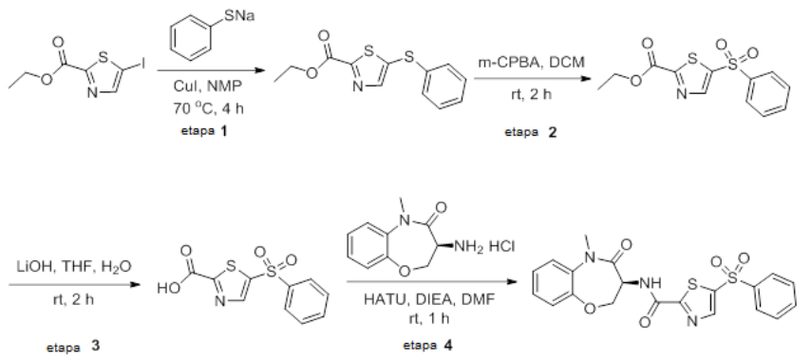
Ejemplo 47: (S)–4–fluoro–5–metil–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1–(1–fenilciclopropil)–1H–pirazol–3–carboxamida



Ejemplo 48: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(3–feniloxetan–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Ejemplo 49: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(fenilsulfonil)tiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 5–(feniltio)tiazol–2–carboxilato

A una mezcla agitada de etil 5–yodo–1,3–tiazol–2–carboxilato (300 mg, 1,06 mmol), bencentiolato de sodio (220 mg, 1,66 mmol) en 1–metil–2–pirrolidinona (10 mL) se añadió yoduro cuproso (40 mg, 0,21 mmol) bajo una atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante 4 horas a 70 °C, se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 5/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 43%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 266,0 $[M+H]^+$, 1,040 min.

Etapa 2: Preparación de etil 5–(fenilsulfonil)tiazol–2–carboxilato

A una mezcla agitada de etil 5–(feniltio)tiazol–2–carboxilato (100 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido 3–cloroperoxibenzoico (167 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura

ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (100 mg, 88%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 298,0 $[M+H]^+$, 0,931 min.

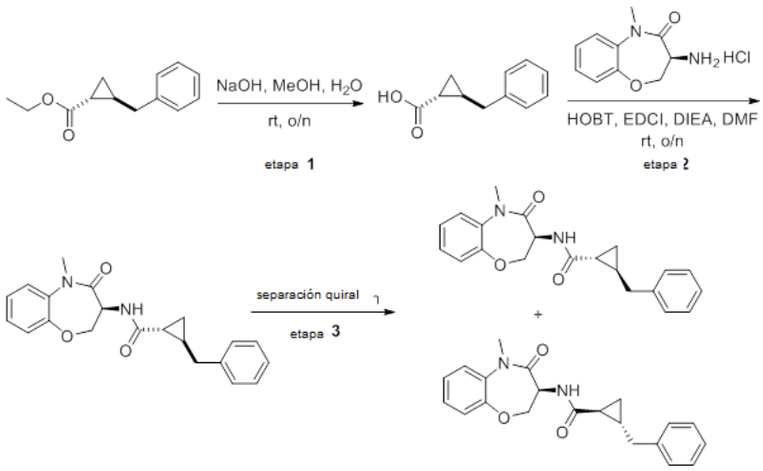
Etapa 3: Preparación de ácido 5–(fenilsulfonil)tiazol–2–carboxílico

A una mezcla agitada de etil 5–(fenilsulfonil)tiazol–2–carboxilato (100 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido de litio (12 mg, 0,50 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg crudo) en forma de un aceite blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método E): m/z = 270,0 $[M+H]^+$, 0,635 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(fenilsulfonil)tiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: columna: Xbridge Prep $C_1$8, 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN (20% al 80% durante 12 min); detector, UV 220 & 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,24 (br. s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,10–8,01 (m, 2H), 7,82–7,63 (m, 3H), 7,52–7,44 (m, 1H), 7,38–7,17 (m, 3H), 4,83–4,70 (m, 1H), 4,71–4,59 (m, 1 H), 4,45–4,32 (m, 1H), 3,30 (s, 3H). LC–MS (Método O): m/z = 443,9 $[M+H]^+$, 1,594 min.

Ejemplo 50: (1R,2S)–2–bencil–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)ciclopropan–1–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido (±)–trans–2–bencilciclopropancarboxílico

Hidróxido de sodio (60%, 74 mg, 1,84 mmol) se añadió a una solución de (±)–trans–etil 2–bencilciclopropancarboxilato (200 mg, 0,74 mmol) en metanol (12 mL) y agua (6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la remoción de metanol a presión reducida, el valor del pH de la solución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (95 mg, 73%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 177,0 $[M+H]^+$, 0,877 min.

Etapa 2: Preparación de trans–2–bencil–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)ciclopropancarboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (40,0% de ACN al 65,0% durante 8 min); detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método J): m/z = 351,1 $[M+H]^+$, 2,116 min.

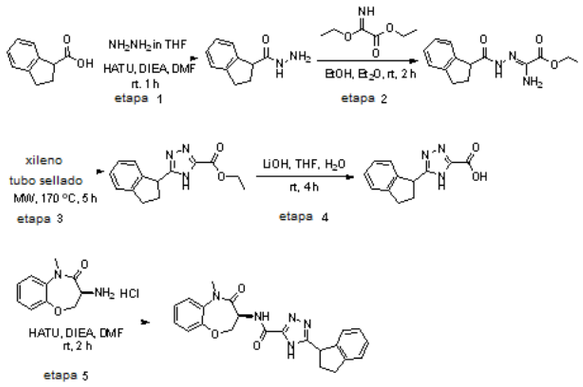
Etapa 3: Preparación de (1R,2S)–2–bencil–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)ciclopropancarboxamida y (1S,2R)–2–bencil–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)ciclopropancarboxamida

Los diastereómeros de trans 2–bencil–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)ciclopropancarboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux Cellulose–4, AXIA empaquetada, 2,12 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexanos, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 30% de B durante 12 min; 254/220 nm; RT1: 7,474 min; RT2: 8,916 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 50A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 7,31–7,23 (m, 2H), 7,24–7,11 (m, 7H), 6,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,94–4,85 (m, 1H), 4,69–4,61 (m, 1H), 4,18–4,09 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,79–2,71 (m, 1H), 2,58–2,50 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,37–1,33 (m, 1H), 1,20–1,16 (m, 1H), 0,80–0,75 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 351,1 $[M+H]^+$, 2,116 min.

Ejemplo 50B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 7,31–7,26 (m, 2H), 7,21–7,13 (m, 7H), 6,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,95–4,84 (m, 1H), 4,69–4,58 (m, 1H), 4,16–4,09 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,79–2,70 (m, 1H), 2,63–2,54 (m, 1H), 1,67–1,57 (m, 1H), 1,37–1,32 (m, 1H), 1,17–1,13 (m, 1H), 0,78–0,73 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 351,1 $[M+H]^+$, 1,451 min.

Ejemplo 51: 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 2,3–dihidro–1H–inden–1–carbohidrazida

Una solución de hidrazina en tetrahidrofurano (1 M, 31 mL, 31 mmol) se añadió a una solución de ácido 2,3–dihidro–1H–inden–1–carboxílico (1,0 g, 6,2 mmol), hexafluorofosfato de 2–(7–aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (2,8 g, 7,4 mmol) y etildiisopropilamina (2,4 g, 18,6 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (0,87 g, 80%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 177,0 $[M+H]^+$, 0,506 min.

Etapa 2: Preparación de etil 2–amino–2–(2–(2,3–dihidro–1H–inden–1–carbonil)hidrazono)acetato

Etil 2–etoxi–2–iminoacetato (412 mg, 2,8 mmol) se añadió a una solución de 2,3–dihidro–1H–inden–1–carbohidrazida (500 mg, 2,8 mmol) en etanol (5 mL) y éter dietílico (5 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (600 mg, 78%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 276,2 $[M+H]^+$, 0,709 min.

Etapa 3: Preparación de etil 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato

Etil 2–amino–2–(2–(2,3–dihidro–1H–inden–1–carbonil)hidrazono)acetato (600 mg, 2,2 mmol) se añadió a xileno (10 mL) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó durante 5 horas a 170 °C irradiada por microondas. Después de concentración a alto vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (340 mg, 60%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 258,1 $[M+H]^+$, 0,848 min.

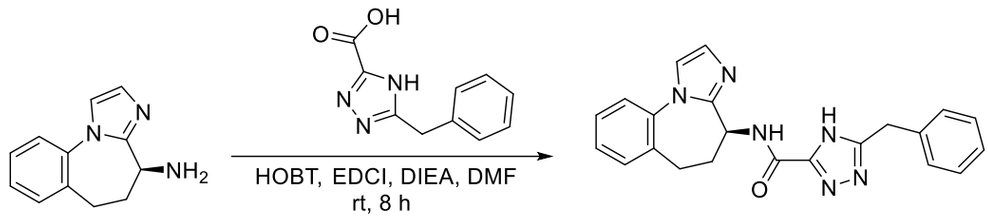
Etapa 4: Preparación de ácido 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico

Hidróxido de litio (95,3 mg, 4,0 mmol) se añadió a una solución de etil 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (340 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas y remover el tetrahidrofurano a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (140 mg, 47%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 229,9 $[M+H]^+$, 0,642 min.

Etapa 5: Preparación de 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

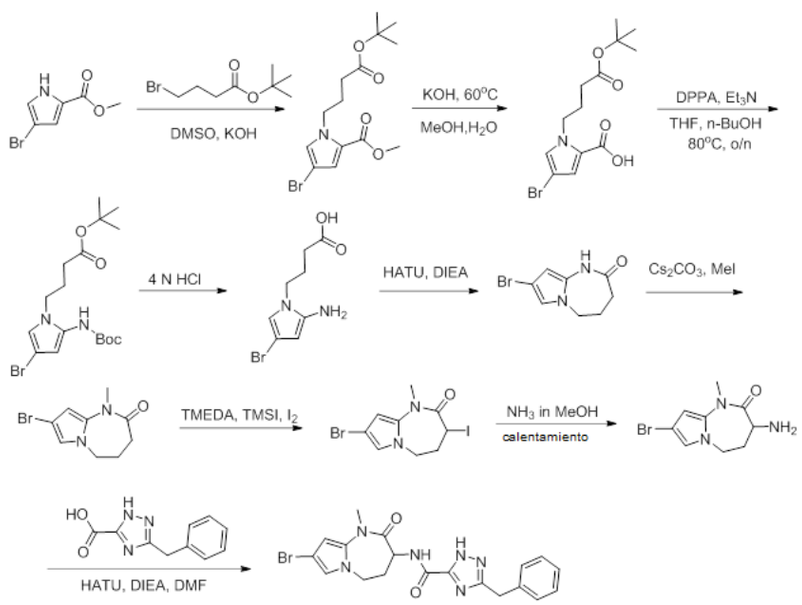
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 50% de B durante 10 min; 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 8,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,29–7,19 (m, 6H), 5,17–5,06 (m, 1H), 4,77–4,67 (m, 2H), 4,34–4,27 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,16–3,01 (m, 2H), 2,68–2,63 (m, 1H), 2,46–2,39 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 404,3 $[M+H]^+$, 1,332 min.

Ejemplo 52: (S)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f]imidazo[1,2–a]azepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

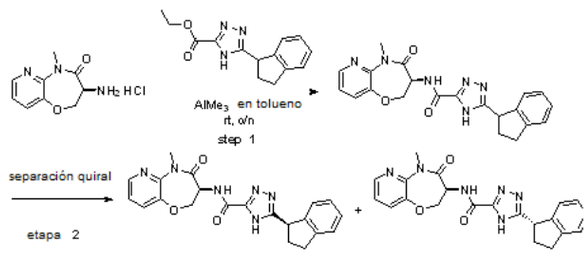


El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Columna, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,05% TFA) y ACN (10,0% de ACN al 40,0% durante 7 min); detector, UV 220 & 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,43 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 3H), 7,46–7,22 (m, 6H), 7,04 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,87–4,77 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,80–2,73 (m, 1H), 2,67–2,56 (m, 1H), 2,46–2,32 (m, 2H). LC–MS (Método O): m/z = 385,0 $[M+H]^+$, 1,229 min.

Ejemplo 53: 3–bencil–N–(8–bromo–1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–pirrolo[1,2–a][1,3]diazepin–3–il)–1H–1,2,4–triazol–5–carboxamida



Ejemplo 54A y 54B: 5–((R)–2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–((S)–2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

Una solución de trimetilaluminio en tolueno (2 M, 0,6 mL, 1,2 mmol) se añadió a una mezcla de clorhidrato de (S)–3–amino–5–metil–2,3–dihidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona (60 mg, 0,26 mmol) en tolueno (2 mL) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Una solución de etil 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (108 mg, 0,42 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió a la solución resultante gota a gota. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución luego se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Phenyl OBD 19 × 150 mm, 5 mm; fase móvil A: agua (0,05% de NH_3H_2O), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 50% de B durante 7 min; 254 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título (25 mg, 23,8%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 405,1 $[M+H]^+$, 1,759 min.

Etapa 2: Preparación de 5–((R)–2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–((S)–2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

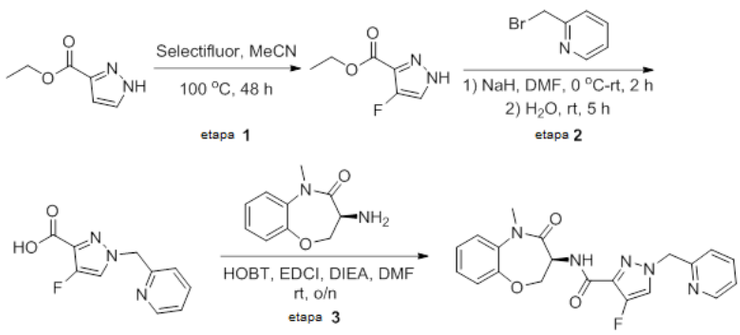
5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (25 mg)

se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 40 min; 220/254 nm; RT1: 9,716 min; RT2: 29,084 min para obtener los compuestos del título:

54A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 8,36–8,35 (m, 1H), 7,70–7,68 (m, 1H), 7,34–7,31 (m, 2H), 7,25–7,24 (m, 1H), 7,22–7,19 (m, 1H), 7,16–7,07 (m, 1H), 5,07–5,02 (m, 1H), 4,72–4,65 (m, 2H), 4,55–4,50 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,18–3,15 (m, 1H), 3,07–3,05 (m, 1H), 2,65–2,62 (m,1H), 2,43–2,38 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 405,3 $[M+H]^+$, 1,296 min.

54B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 8,36–8,35 (m, 1H), 7,70–7,68 (m, 1H), 7,34–7,31 (m, 2H), 7,25–7,24 (m, 1H), 7,22–7,19 (m, 1H), 7,16–7,07 (m, 1H), 5,07–5,02 (m, 1H), 4,72–4,65 (m, 2H), 4,55–4,50 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,18–3,15 (m, 1H), 3,07–3,05 (m, 1H), 2,65–2,62 (m, 1H), 2,43–2,38 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 405,3 $[M+H]^+$, 1,301 min.

Ejemplo 55: (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato

1–(Clorometil)–4–fluoro–1,4–diazonia–biciclo[2,2,2]octantetrafluoroborato (14 g, 39,5 mmol) se añadió a una mezcla de etil 1H–pirazol–3–carboxilato (5 g, 35,7 mmol) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 48 horas a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, te sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,4 g) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 159,2 $[M+H]^+$, 0,639 min.

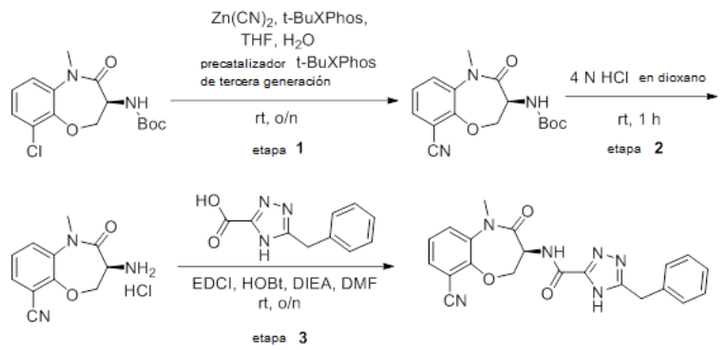
Etapa 2: Preparación de ácido 4–fluoro–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–pirazol–3–carboxílico

Hidruro de sodio (60%, 506 mg, 12,7 mmol) se añadió a una solución de etil 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato (500 mg, 3,2 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de añadir 2–(bromometil)piridina (600 mg, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se neutralizó por adición de agua (10 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (360 mg, 72%). LC–MS (Método I): m/z = 221,9 $[M+H]^+$, 0,320 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 45% de B durante 7 min; 254/220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,56–8,55 (m, 1H), 8,16–8,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,11–8,09 (m, 1H), 7,83–7,82 (m, 1H), 7,51–7,49 (m, 1H), 7,34–7,28 (m, 3H), 7,24–7,20 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,91–4,78 (m, 1H), 4,58–4,53 (m, 1H), 4,41–4,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). LC–MS (Método F): m/z = 396,1 $[M+H]^+$, 0,924 min.

Ejemplo 56: (S)–5–bencil–N–(9–ciano–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–2H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: (S)–ter–butil 9–ciano–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato

A una mezcla de (S)–ter–butil 9–cloro–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (200 mg, 0,61 mmol) y cianuro de zinc (300 mg, 2,59 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y agua (10 mL) se añadieron precatalizador t–BuXPhos de tercera generación (244 mg, 0,31 mmol) y t–BuXPhos (130 mg, 0,31 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/6) para obtener el compuesto del título (150 mg, 78%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 262,0 $[M+H–56]^+$, 0,853 min.

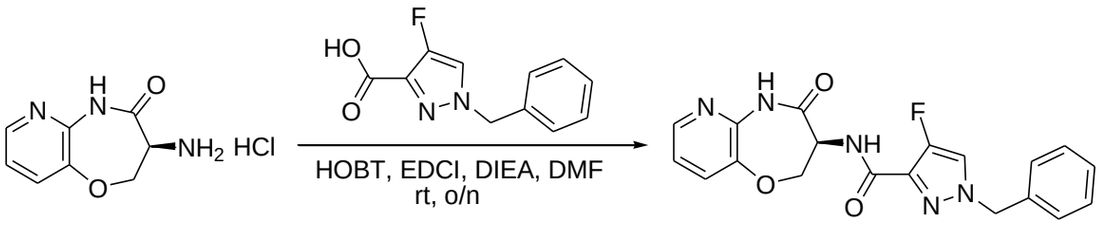
Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (S)–3–amino–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–9–carbonitrilo

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 N, 10 mL) se añadió a una solución de (S)–ter–butil 9–ciano–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (90 mg, 0,28 mmol) en 1,4–dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (55 mg) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 218,0 $[M+H]^+$, 0,551 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–5–bencil–N–(9–ciano–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

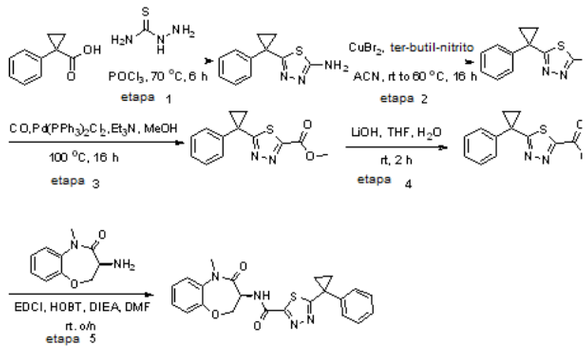
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35–7,14 (m, 5H), 4,94–4,74 (m, 2H), 4,58–4,47 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,30 (s, 3H). LC–MS (Método F): m/z = 403,0 $[M+H]^+$, 1,069 min.

Ejemplo 57: (S)–1–bencil–4–fluoro–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Shield RP18 OBD, 5 µm,19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 60% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 10,55 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,17–8,13 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,41–7,31 (m, 3H), 7,30–7,27 (m, 2H), 7,19–7,15 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,83–4,77 (m, 1H), 4,53–4,42 (m, 2H). LC–MS (Método V): m/z = 382,1 $[M+H]^+$, 2,321 min.

Ejemplo 58: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol–2–amina

Una mezcla de ácido 1–fenilciclopropancarboxílico (1,6 g, 10 mmol) y N–aminotiourea (0,91 g, 10 mmol) en tricloruro de fosforilo (10 mL) se calentó durante 1 hora a 70 °C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (100 mL) se añadió. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 5 horas. El valor de pH de la solución resultante se ajustó a 8 con hidróxido de sodio acuoso saturado (30 mL). Los sólidos se recolectaron por filtración para obtener el compuesto del título (1,9 g, 87%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método Q): m/z = 218,1 $[M+H]^+$, 0,817 min.

Etapa 2: Preparación de 2–bromo–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol

A una mezcla de 5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol–2–amina (1,1 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió bromuro cúprico (2,2 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir ter–butil nitrito (1,5 mL, 10 mmol) a la mezcla gota a gota durante un período de 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 horas antes de añadir agua (50 mL). Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 70%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método K): m/z = 281,0 $[M+H]^+$, 1,107 min.

Etapa 3: Preparación de etil 5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxilato

Cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) (277 mg, 0,395 mmol) se añadió a una mezcla de 2–bromo–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol (1,0 g, 3,57 mmol) y trietilamina (879 mg, 8,70 mmol) en metanol (20 mL). Después de agitar durante 16 horas a 100 ^{o}C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (50 atm), la mezcla de reacción 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/20) para obtener el compuesto del título (600 mg, 61%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 261,1 $[M+H]^+$, 0,923 min.

Etapa 4: Preparación de ácido 5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxílico

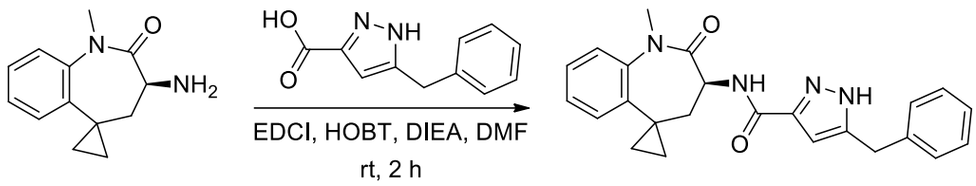
Hidróxido de litio (5,4 mg, 2,0 mmol) se añadió a una solución de etil 5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxilato (100 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL) y agua (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, el valor del pH de la solución se ajustó a 3–4 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (80 mg, 76%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 247,0 $[M+H]^+$, 1,288 min.

Etapa 5: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: columna: Xbridge Prep $C_1$8, 19 x 150 mm 5 µm; fase móvil: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (20% al 80% durante 12 min); detector, UV220 & 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 9,20 (s, 1H), 7,49–7,18 (m, 9H), 4,77–4,75 (m, 1H), 4,69–4,62 (m, 1H), 4,41–4,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,82–

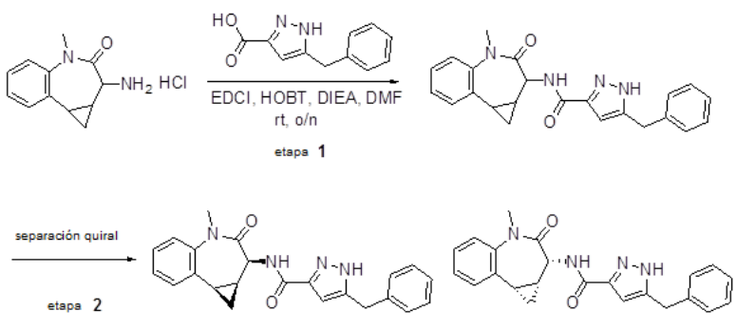
1,76 (m, 2H), 1,66–1,57 (m, 2H). LC–MS (Método V): m/z = 421,1 $[M+H]^+$, 3,918 min.

Ejemplo 59: 5–bencil–N–[(3S)–1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[1–benzazepin–5,1– ciclopropan]–3–il]–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge Phenyl OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (50,0% de ACN al 70,0% durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 13,15 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,45–7,36 (m, 2H), 7,35–7,18 (m, 7H), 6,34 (s, 1H), 4,46–4,36 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,72–2,64 (m, 1H), 1,51 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,10–1,04 (m, 1H), 0,74–0,66 (m, 2H), 0,43–0,37 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 401,2 $[M+H]^+$, 1,994 min.

Ejemplos 60A y 60B: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (60A) y 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (60B)



Etapa 1: Preparación de 5–bencil–N–(4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna:

Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de B durante 7 min; 254/220 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método I): m/z = 387,2 $[M+H]^+$, 1,405 min.

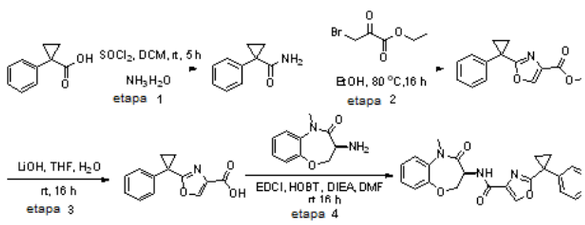
Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

5–Bencil–N–{7–metil–6–oxo–7–azatriciclo[6,4,0,0^{2,4}]dodeca–1(8),9,11–trien–5–il}–1H–pirazol–3–carboxamida (30 mg, 0,077 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC, 2,0 cm x 25 cm (5 µm); fase móvil A: hexanos, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 30 min; 254/220 nm; RT1: 10,478 min; RT2: 13,826 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 60A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo–*d*) δ 8,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41–7,08 (m, 9H), 6,57 (s, 1H), 4,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18–1,92 (m, 2H), 1,16–0,88 (m, 2H). LC–MS (Método J): m/z = 387,2 $[M+H]^+$, 2,043 min.

Ejemplo 60B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, cloroformo–*d*) δ 8,29 (s, 1H), 7,39–7,05 (m, 9H), 6,53 (s, 1H), 4,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,18–1,92 (m, 2H), 1,16–1,07 (m, 1H), 1,02–0,89 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 387,2 $[M+H]^+$, 1,409 min.

Ejemplo 61: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–2–(1–fenilciclopropil)oxazol–4–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1–fenilciclopropancarboxamida

A una solución agitada de ácido 1–fenilciclopropancarboxílico (1,62 g, 10,0 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (6 g, 50,0 mmol) gota a gota a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró a alto vacío. El residuo luego se añadió a amonio hidróxido (28%, 50 mL) gota a gota a 0 ºC. La solución resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,50 g, 93%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 162,1 $[M+H]^+$, 0,725 min.

Etapa 2: Preparación de etil 2–(1–fenilciclopropil)oxazol–4–carboxilato

Una mezcla de etil 3–bromo–2–oxopropanoato (970 mg, 5,0 mmol) y 1–fenilciclopropancarboxamida (810 mg, 5,0 mmol) en etanol (10 mL) se calentó durante 16 horas a 80 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (420 mg, 33%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z =258,1 $[M+H]^+$, 1,527 min.

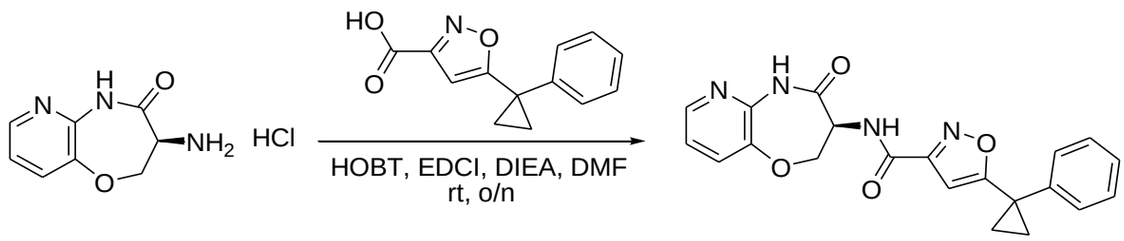
Etapa 3: Preparación de ácido 2–(1–fenilciclopropil)oxazol–4–carboxílico

Hidróxido de litio (5,4 mg, 2,02 mmol) se añadió a una mezcla de etil 2–(1–fenilciclopropil)oxazol–4–carboxilato (100 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL) y agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, el valor del pH de la solución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 5 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (67 mg, 76%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z =230,1 $[M+H]^+$, 1,291 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–2–(1–fenilciclopropil)oxazol–4–carboxamida

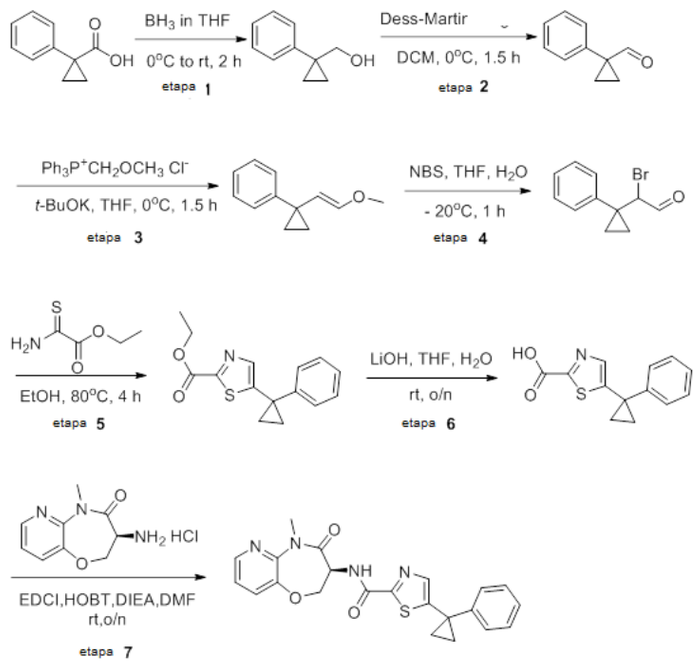
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: columna: Xbridge Prep $C_1$8, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN (20% al 80% durante 12 min); detector, UV220 & 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49–7,19 (m, 9H), 4,85–4,76 (m, 1H), 4,57–4,50 (m, 1H), 4,39–4,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,61–1,58 (m, 2H), 1,42–1,38 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 404,2 $[M+H]^+$, 2,148 min.

Ejemplo 62: (S)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)isoxazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Select CSH Prep $C_1$8 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 70% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,41–7,29 (m, 5H), 7,17 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,41(s, 1H), 4,85–4,78 (m, 1H), 4,53–4,42 (m, 2H), 1,58–1,43 (m, 4H). LC–MS (Método D): m/z = 391,1 $[M+H]^+$, 1,981 min.

Ejemplo 63: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)tiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (1–fenilciclopropil)metanol

Una solución de borano en tetrahidrofurano (1 M, 60 mL, 60 mmol) se añadió lentamente a una solución de ácido 1–fenilciclopropancarboxílico (6,5 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (5,5 g, 93%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método C): m/z =131,2 $[M–H_2O+H]^+$, 1,125 min.

Etapa 2: Preparación de 1–fenilciclopropancarbaldehído

Peryodinano de Dess–Martin (35,6 g, 84 mmol) se añadió a una solución de (1–fenilciclopropil)metanol (5,4 g, 42 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (4,4 g, 72%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método C): m/z = 147,2 $[M+H]^+$, 1,215 min.

Etapa 3: Preparación de (E)–(1–(2–metoxivinil)ciclopropil)benceno

A una solución de cloruro de metoximatil)trifenilfosfonio (22,4 g, 65 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió una solución de 2–metilpropan–2–olato de potasio en tetrahidrofurano (1 M, 65 mL, 65 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas seguido por adición de 1–fenilciclopropancarbaldehído (4,2 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó por adición de agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (20 g crudo) en forma de un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 4: Preparación de 2–bromo–2–(1–fenilciclopropil)acetaldehído

A una solución de (E)–(1–(2–metoxivinil)ciclopropil)benceno (3,8 g, 22 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y agua (2 mL) se añadió N–bromosuccinimida (4,3 g, 24 mmol) a –20 ºC. La solución se agitó a –20 ºC durante 1 hora y se concentró para obtener el compuesto del título (8 g crudo) en forma de un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 5: Preparación de etil 5–(1–fenilciclopropil)tiazol–2–carboxilato

A una solución de 2–bromo–2–(1–fenilciclopropil)acetaldehído (2 g, 8 mmol) en etanol (20 mL) se añadió etil 2–amino–2–tioxoacetato (1,1 g, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (310 mg, 14%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 274,0 $[M+H]^+$, 1,034 min.

Etapa 6: Preparación de 5–(1–fenilciclopropil)tiazol–2–carboxílico

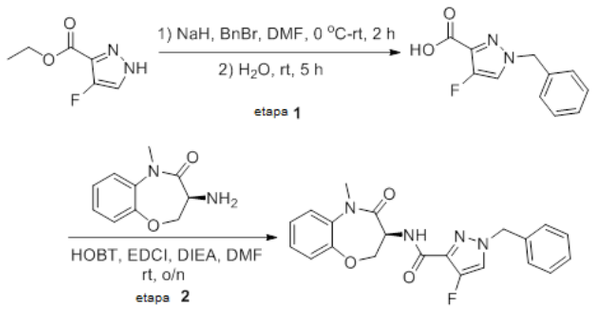
Hidróxido de litio (52,8 mg, 2,2 mmol) se añadió a una solución de etil 5–(1–fenilciclopropil)tiazol–2–carboxilato (100 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (49 mg, 56%) en forma de un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método C): m/z = 246,1 $[M+H]^+$, 1,200 min.

Etapa 7: S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)tiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: columna: Xbridge Prep $C_1$8, 19 × 250 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN (45% al 65% durante 7 min); detector, UV220 & 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,40–7,23 (m, 6H), 4,88–4,71 (m, 2H), 4,52 (dd, *J* = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,47 (s, 4H). LC–MS (Método T): m/z = 421,3 $[M+H]^+$, 1,729 min.

Ejemplo 64: (S)–1–bencil–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido 1–bencil–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxílico

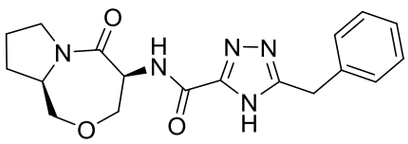
Hidruro de sodio (60%, 1 g, 25 mmol) se añadió a una solución de etil 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato (1,2 g, 7,6 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente seguido por adición de bromuro de bencilo (1,36 g, 8,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Agua (20 mL) se añadió gota a gota. La solución resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50

mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo luego se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 60% de B durante 7 min; 254 nm para obtener el compuesto del título (370 mg, 22%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 221,1 $[M+H]^+$, 1,206 min.

Etapa 2: Preparación de (S)–1–bencil–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_18 OBD 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,05% de NH_3H_2O), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; detector, UV220 & 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 7,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,43–7,40 (m, 3H),7,39–7,21 (m, 6H), 5,26 (s, 2H), 5,13–5,07 (m, 1H), 4,83–4,81 (m, 1H), 4,31–4,26 (m, 1H), 3,47 (s, 3H). LC–MS (Método J): m/z = 395,2 $[M+H]^+$, 1,474 min.

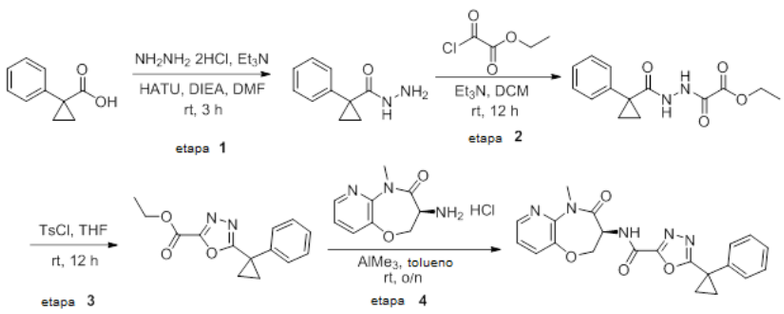
Ejemplo 65: N–[(4S,9aR)–5–oxo–octahidropirrolo[2,1–c][1,4]oxazepin–4–il]–5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de N–Boc–D–prolinol usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 27.

El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice modificado con KP–NH (CH_2Cl_2–MeOH, 97:3 a 90:10) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,37–7,23 (m, 5H), 4,90 (ddd, *J* = 9,3, 6,3, 2,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,17 (dd, *J* = 11,7, 2,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,93–3,82 (m, 1H), 3,52–3,39 (m, 2H), 3,24 (dd, *J* = 12,8, 9,3 Hz, 1H), 2,33–2,17 (m, 1H), 2,01–1,90 (m, 1H), 1,87–1,70 (m, 1H), 1,66–1,51 (m, 1H). LC–MS (Método A): m/z = 356,4 $[M+H]^+$, 0,71 min.

Ejemplo 66: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1–fenilciclopropancarbohidrazida

Trietilamina (93,5 g, 925,5 mmol) se añadió a una mezcla agitada de hidrazina diclorhidrato (32,1 g, 308,6 mmol) en N,N–dimetilformamida (300 mL). La mezcla resultante se añadió a una mezcla de ácido 1–fenilciclopropancarboxílico (10,0 g, 61,7 mmol), hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio (28,2 g, 74,0 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (23,9 g, 185,1 mmol) en N,N–dimetilformamida (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (6 g, 55,2%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 177,0 $[M+H]^+$, 1,139 min.

Etapa 2: Preparación de etil 2–oxo–2–(2–(1–fenilciclopropanecarbonil)hidrazinil)acetato

Etil 2–cloro–2–oxoacetato (1,56 g, 11,4 mmol) se añadió a una solución agitada de 1–fenilciclopropancarbohidrazida (2,00 g, 11,4 mmol) y trietilamina (3,44 g, 34,1 mmol) en diclorometano (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el

compuesto del título (3 g, 96,7%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 277,0 $[M+H]^+$, 0,676 min.

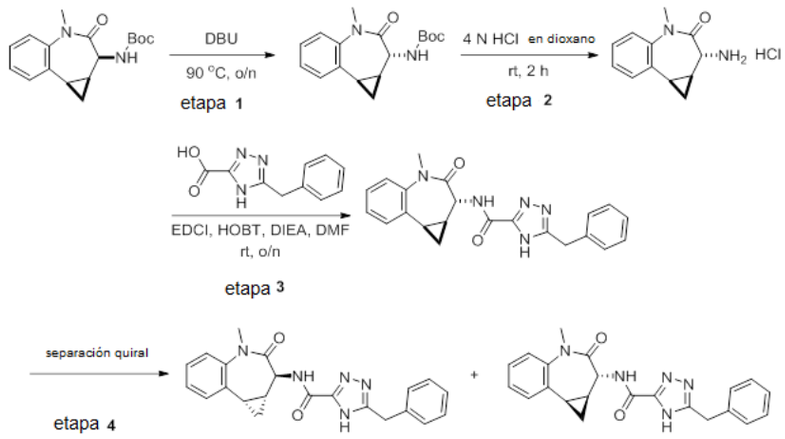
Etapa 3: Preparación de etil 5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato

Cloruro de tosilo (0,80 g, 3,62 mmol) se añadió a una solución agitada de etil 2–oxo–2–(2–(1–fenilciclopropanecarbonil)hidrazinil)acetato (1,0 g, 3,62 mmol) y trietilamina (1,1 g, 6,6 mmol) en diclorometano (25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (0,80 g, 85,6%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 259,0 $[M+H]^+$, 1,457 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), ACN (40% de ACN al 70% de B durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,37–8,35 (m, 1H), 7,71–7,69 (m, 1H), 7,42–7,30 (m, 6H), 4,82–4,80 (m, 1H), 4,75–4,73 (m, 1H), 4,54–4,50 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,70–1,69 (m, 2H), 1,54–1,50 (m, 2H). LC–MS (Método T): m/z = 406,3 $[M+H]^+$, 2,463 min.

Ejemplo 67A y 67B: 5–bencil–N–((1aR,2S,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (67A) y 5–bencil–N–((1aS,2R,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (67B)



Etapa 1: Preparación de ter–butil (trans–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b] ciclopropa[d]azepin–2–il)carbamato

Una solución de *ter*–butil (*cis*–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)carbamato (100 mg, 0,33 mmol) en 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno se agitó a 90 °C durante la noche. La solución se purificó por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/8) para obtener el compuesto del título (60 mg, 60%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 325,0 $[M+Na]^+$, 0,930 min.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de trans–2–amino–4–metil–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d] azepin–3(4H)–ona

A una solución de *ter*–butil (*trans*–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)carbamato (60 mg, 0,20 mmol) en 1,4–dioxano (2 mL) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 M, 5 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (40 mg crudo) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método S): m/z = 203,3 $[M+H]^+$, 0,592 min.

Etapa 3: Preparación de trans–5–bencil–N–(4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b] ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de B durante 7 min; 254/220 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método J): m/z = 388,2 $[M+H]^+$, 1,305 min.

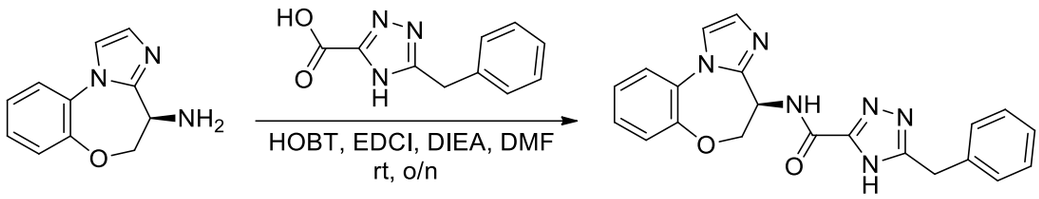
Etapa 7: Preparación de 5–bencil–N–((1aR,2S,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y 5–bencil–N–((1aS,2R,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

Los enantiómeros de *trans*–5–bencil–N–(4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (25 mg, 0,065 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ID–2, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 17 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 22 min; UV 254 & 220 nm; RT 1: 11,72 min; RT 2: 18,02 min para obtener los compuestos del título.

Ejemplo 67A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–d_4) δ 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42–7,19 (m, 9H), 4,23–4,13 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,25–2,15 (m, 1H), 1,72–1,58 (m, 1H), 1,25–1,13 (m, 1H), 0,79–0,65 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 388,2 $[M+H]^+$, 1,806 min.

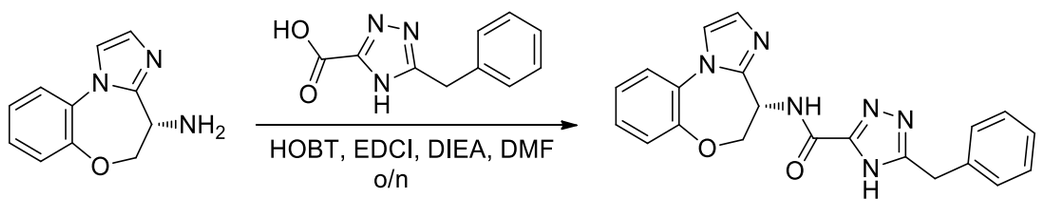
Ejemplo 67B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–d_4) δ 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42–7,19 (m, 9H), 4,23–4,13 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,25–2,15 (m, 1H), 1,72–1,58 (m, 1H), 1,25–1,13 (m, 1H), 0,79–0,65 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 388,2 $[M+H]^+$, 1,812 min.

Ejemplo 68A: (R)–5–bencil–N–(4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



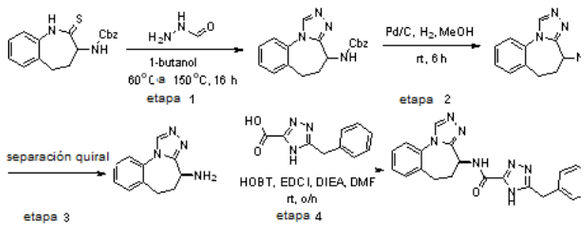
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep $C_1$8 OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,42 (s, 1H), 8,80 (br. s, 1H), 7,70–7,64 (m, 2H), 7,43–7,25 (m, 8H), 7,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,40–5,29 (m, 1H), 4,64–4,49 (m, 2H), 4,14 (s, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 387,1 $[M+H]^+$, 1,322 min.

Ejemplo 68B: (S)–5–bencil–N–(4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep $C_1$8 OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,39 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,70–7,65 (m, 2H), 7,41–7,22 (m, 8H), 7,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,40–5,31 (m, 1H), 4,64–4,49 (m, 2H), 4,14 (s, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 387,1 $[M+H]^+$, 1,325 min.

Ejemplo 69A y 69B: (S)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (69A) y (R)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (69B)



Etapa 1: Preparación de bencil (5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–il)carbamato

Formilhidrazina (0,54 g, 9 mmol) se añadió a una solución agitada de (S)–bencil (2–tioxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–ilcarbamato (1,00 g, 3 mmol) en 1–butanol (15 mL). Después de agitar a 60 ºC durante 1 hora y a 150 ºC durante 15 horas, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (0,64 g, 63%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 335,1 $[M+H]^+$, 0,746 min.

Etapa 2: Preparación de 5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–amina

Bencil (5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–il)carbamato (0,63 g, 1,9 mmol) en metanol (20 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 0,2 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (0,36 g, 95%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método C): m/z = 201,1 $[M+H]^+$, 0,848 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–amina y (R)–5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–amina

Los enantiómeros de 5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–amina (0,36 g, 1,8 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: MTBE, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 15 mL/min; gradiente: 60% de B al 60% de B durante 23 min; 220/254 nm; RT 1: 12,04 min; RT 2: 20,81 min para obtener los compuestos del título.

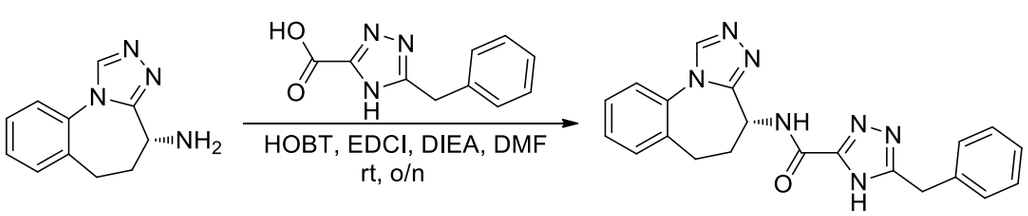
(S)–5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–amina (primer isómero eluido): 110 mg (62%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 201,1 $[M+H]^+$, 0,848 min.

(R)–5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–amina (segundo isómero eluido): 110 mg (62%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 201,1 $[M+H]^+$, 0,848 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

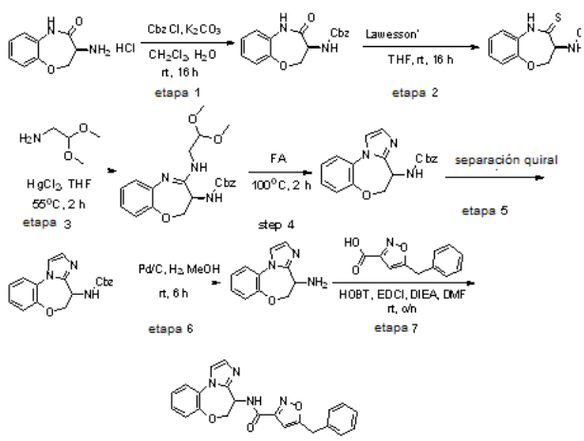
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 40% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,39 (s, 1H), 8,93 (m, 2H), 7,62–7,59 (m, 1H), 7,56–7,43 (m, 3H), 7,38–7,23 (m, 5H), 5,02–4,92 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,84–2,77 (m, 1H), 2,60–2,55 (m, 1H), 2,48–2,40 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 386,2 $[M+H]^+$, 1,489 min.

Ejemplo 69B: (R)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C_18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 40% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,39 (s, 1H), 8,93 (m, 2H), 7,62–7,59 (m, 1H), 7,56–7,43 (m, 3H), 7,37–7,22 (m, 5H), 5,02–4,92 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,84–2,73 (m, 1H), 2,58–2,54 (m, 1H), 2,48–2,41 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 386,2 $[M+H]^+$, 1,486 min.

Ejemplo 70A: (R)–5–bencil–N–(4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (S)–bencil (4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato

Una solución de carbonato de potasio (4,8 g, 35 mmol) en agua (9 mL) se añadió a una solución de clorhidrato de (S)–3–amino–2,3–dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona (1,5 g, 7 mmol) en diclorometano (70 mL) y luego bencil cloroformiato (1,8 g, 10,5 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (1,44 g, 66%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 313,1 $[M+H]^+$, 1,365 min.

Etapa 2: Preparación de (S)–bencil 4–tioxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato

Reactivo de Lawesson (2,43 g, 6 mmol) se añadió a una solución de (S)–bencil 4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (1,9 g, 6 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. El precipitado se removió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,85 g crudo) en forma de un sólido amarillo claro. LC–MS (Método E): m/z = 351,0 $[M+Na]^+$, 0,946 min.

Etapa 3: Preparación de (R)–bencil 4–(2,2–dimetoxietilamino)–2,3–dihidrobenzo[b][1,4]–oxazepin–3–ilcarbamato

2,2–Dimetoxietanamina (2,37 g, 22,6 mmol) se añadió a una solución de (S)–bencil 4–tioxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (1,85 g, 5,65 mmol) y dicloruro de mercurio (2,0 g, 7,35 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,20 g, 98%) en forma de un aceite amarillo claro. LC–MS (Método C): m/z = 400,2 $[M+H]^+$, 1,157 min.

Etapa 4: Preparación de bencil (4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)carbamato

Una solución de (R)–bencil 4–(2,2–dimetoxietilamino)–2,3–dihidrobenzo[b][1,4]–oxazepin–3–ilcarbamato (2,2 g, 5,5 mmol) en ácido fórmico (15 mL, 96%) se agitó a 100 ºC durante 2 horas. El sedimento negro se removió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL), se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso (1 N, 30 mL) hasta pH = 6 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (0,45 g, 24%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 336,0 $[M+H]^+$, 0,655 min.

Etapa 5: Preparación de (S)–bencil (4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)carbamato (primer isómero eluido) y (R)–bencil (4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)carbamato (segundo isómero eluido)

Los enantiómeros de bencil (4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)carbamato (450 mg, 1,35 mmol) se separaron bi SFC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK–IC–SFC, 5 cm × 25 cm (5 µm); fase móvil A: CO_2 50%, fase móvil B: MeOH: 50%; tasa de flujo: 150 mL/min; 220 nm; RT 1: 5,65 min; RT 2: 6,91 min para obtener los compuestos del título:

(S)–bencil (4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)carbamato: (250 mg, 56%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 336,0 $[M+H]^+$, 0,655 min.

(R)–bencil (4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)carbamato (segundo isómero eluido): (200 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 336,0 $[M+H]^+$, 0,655 min.

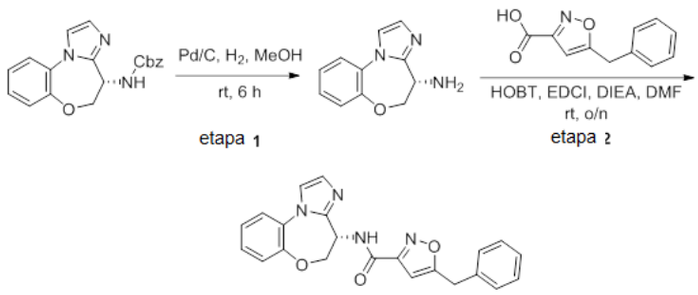
Etapa 6: Preparación de (R)–4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–amina

(R)–Bencil (4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)carbamato (0,25 g, 0,75 mmol) en metanol (20 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 0,5 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (0,14 g, 93%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 202,1 $[M+H]^+$, 0,758 min.

Etapa 7: Preparación de (R)–5–bencil–N–(4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 65% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 9,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71–7,65 (m, 2H), 7,40–7,28 (m, 8H), 7,07 (d, *J* =1,2 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,43–5,34 (m, 1H), 4,61–4,46 (m, 2H), 4,24 (s, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 387,1 $[M+H]^+$, 1,579 min.

Ejemplo 70B: (S)–5–bencil–N–(4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (S)–4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–amina

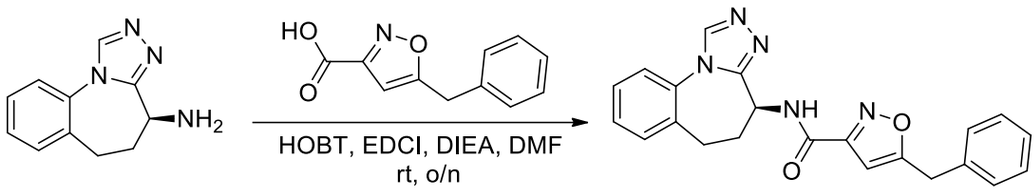
(S)–Bencil (4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)carbamato (0,2 g, 0,6 mmol) en metanol (20 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 0,2 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (0,11 g, 92%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 202,1 $[M+H]^+$, 0,758 min.

Etapa 2: Preparación de (S)–5–bencil–N–(4,5–dihidrobenzo[b]imidazo[1,2–d][1,4]oxazepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L

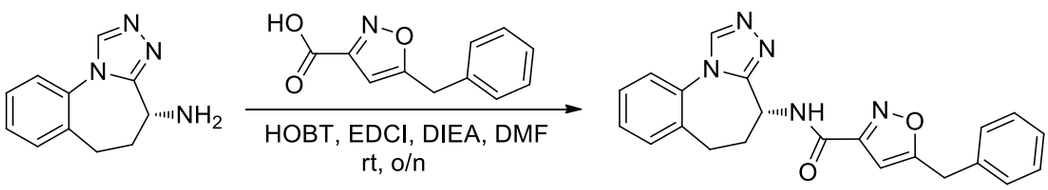
NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 45% de B al 57% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71–7,65 (m, 2H), 7,42–7,28 (m, 8H), 7,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,43–5,34 (m, 1H), 4,62–4,45 (m, 2H), 4,24 (s, 2H). LC–MS (Método V): m/z = 387,1 $[M+H]^+$, 2,491 min.

Ejemplo 71A: (S)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida



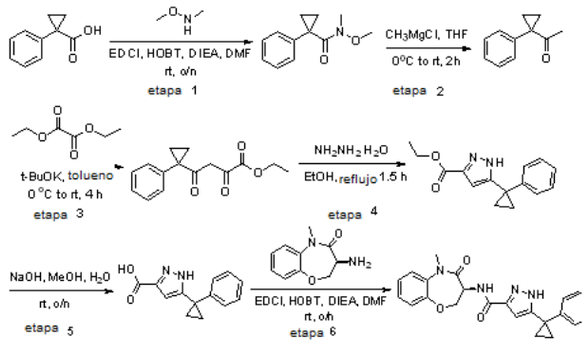
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 58% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,62–7,59 (m, 1H), 7,55–7,43 (m, 3H), 7,40–7,26 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,01–4,92 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,86–2,77 (m, 1H), 2,49–2,39 (m, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 386,2 $[M+H]^+$, 1,805 min.

Ejemplo 71B: (R)–5–bencil–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3–a]azepin–4–il)isoxazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 60% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,63–7,59 (m, 1H), 7,55–7,43 (m, 3H), 7,40–7,26 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,01–4,92 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,86–2,77 (m, 1H), 2,49–2,38 (m, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 386,2 $[M+H]^+$, 1,809 min.

Ejemplo 72: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de N–metoxi–N–metil–1–fenilciclopropancarboxamida

N,N–diisopropiletilamina (47,2 g, 219,6 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 1–fenilciclopropancarboxílico (10,0 g, 61,7 mmol), O,N–dimetilclorhidrato de hidroxilamina (6,5 g, 67,8 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil))–N'–etilcarbodiimida (14,2 g, 73,9 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (10,0 g, 73,9 mmol) en N,N–dimetilformamida (60 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/20) para obtener el compuesto del título (11,2 g, 89,6%) as colorless oilo. LC–MS (Método K): m/z =206,0 $[M+H]^+$, 1,489 min.

Etapa 2: Preparación de 1–(1–fenilciclopropil)etanona

A una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M, 14 mL, 42 mmol) en tetrahidrofurano se añadió una solución de N–metoxi–N–metil–1–fenilciclopropancarboxamida (11,2 g, 24,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con cloruro de amonio saturado (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sodio sulfato y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/20) para obtener el compuesto del título (7,4 g, 85%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método E): m/z = 161,0 $[M+H]^+$, 0,889 min.

Etapa 3: Preparación de etil 2,4–dioxo–4–(1–fenilciclopropil)butanoato

A una mezcla de 1–(1–fenilciclopropil)etanona (1,92 g, 12 mmol) y dietil oxalato (2,1 g, 14,4 mmol) en tolueno (8 mL) se añadió 2–metilpropan–2–olato de potasio (1,7 g, 15,6 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se neutralizó hasta pH = 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (1,95 g, 61%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 261,2 $[M+H]^+$, 1,076 min.

Etapa 4: Preparación de etil 5–(1–fenilciclopropil)–1H–pirazol–3–carboxilato

A una solución de etil 2,4–dioxo–4–(1–fenilciclopropil)butanoato (800 mg, 3,0 mmol) en etanol (8 mL) se añadió hidrazina hidrate (80% de solución acuosa, 200 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1,5 horas y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (550 mg, 70%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método K): m/z =256,7 $[M+H]^+$, 1,640 min.

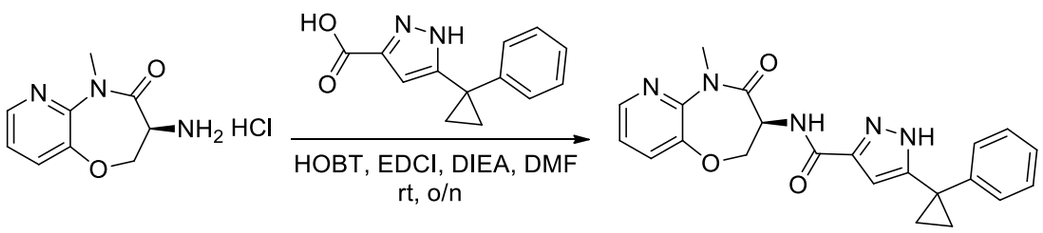
Etapa 5: Preparación de ácido 5–(1–fenilciclopropil)–1H–pirazol–3–carboxílico

A una solución de etil 5–(1–fenilciclopropil)–1H–pirazol–3–carboxilato (470 mg, 1,8 mmol) en metanol (4,5 mL) y agua (1,5 mL) se añadió hidróxido de sodio (432 mg, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se ajustó a pH = 5 usando ácido clorhídrico acuoso (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (280 mg crudo) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método K): m/z =228,7 $[M+H]^+$, 1,434 min.

Etapa 6: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1H–pirazol–3–carboxamida

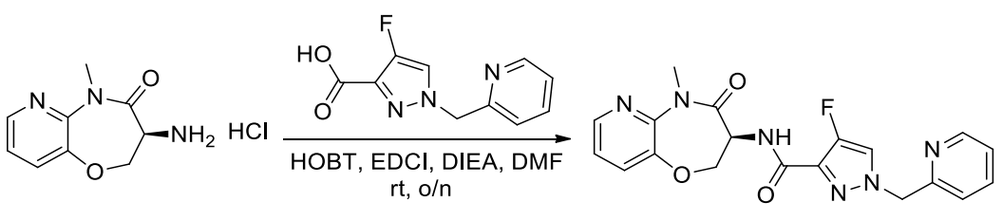
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep $C_1$8 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), ACN (40% de ACN al 65% de B durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) 13,16 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55–7,46 (m, 1H), 7,38–7,17 (m, 8H), 6,34 (s, 1H), 4,93–4,75 (m, 1H), 4,60–4,28 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,39–1,16 (m, 4H). LC–MS (Método O): m/z = 403,05 $[M+H]^+$, 1,511 min.

Ejemplo 73: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1H–pirazol–3–carboxamida



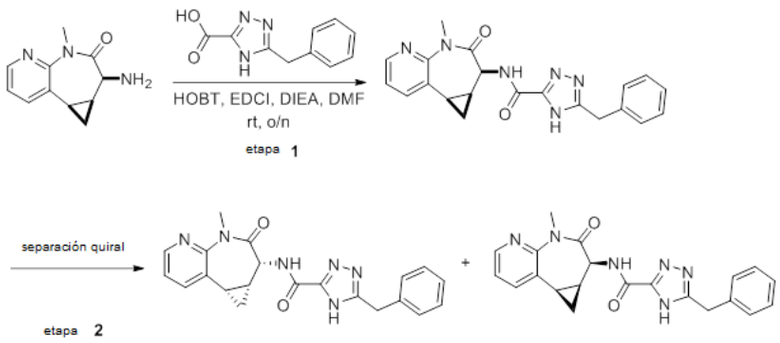
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge $C_1$8 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 13,18 (s, 1H), 8,38–8,35 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73–7,69 (m, 1H), 7,36–7,20 (m, 6H), 6,54–6,35 (m, 1H), 4,90–4,80 (m, 1H), 4,70–4,62 (m, 1H), 4,53–4,46 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,34–1,30 (m, 4H). LC–MS (Método D): m/z = 404,2 $[M+H]^+$, 1,872 min.

Ejemplo 74: (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 5% de B al 57% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,87–7,77 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38–7,31 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,88–4,80 (m, 1H), 4,71–4,64 (m, 1H), 4,52–4,47 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). LC–MS (Método V): m/z = 397,1 $[M+H]^+$, 2,159 min.

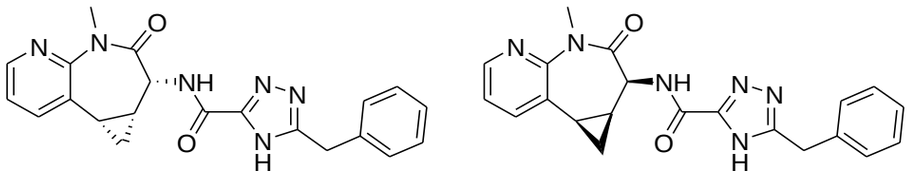
Ejemplo 75A y 75B: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (75A) y 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (75B)



Etapa 1: Preparación de 5–bencil–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: columna: X bridge Prep C_{18}, 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN (20% al 80% durante 12 min); detector, UV 220 & 254 nm para obtener el compuesto del título (55 mg, 44,3%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 389,2 $[M+H]^+$, 1,111 min.

Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

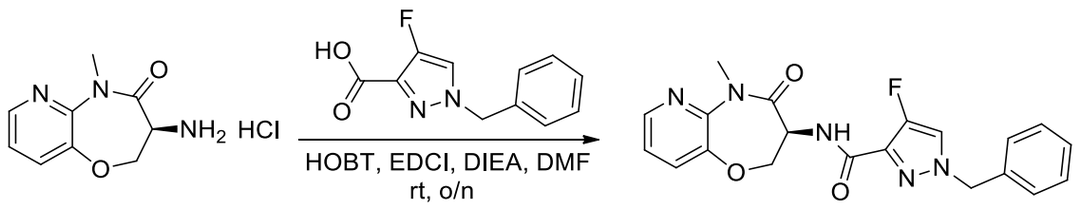


Los enantiómeros de 5–bencil–N–(*cis*–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (55 mg, 0,14 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 19 mL/min; gradiente: 35% de B al 35% de B durante 18,5 min; UV 220 & 254 nm; RT 1: 13,00 min; RT 2: 15,67 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 75B (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,40–8,38 (m, 1H), 8,02–7,98 (m, 1H), 7,35–7,25 (m, 6H), 4,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,33–2,26 (m, 1H), 2,05–1,99 (m, 1H), 1,21–1,14 (m, 1H), 1,11–1,04 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 389,2 $[M+H]^+$, 1,651 min.

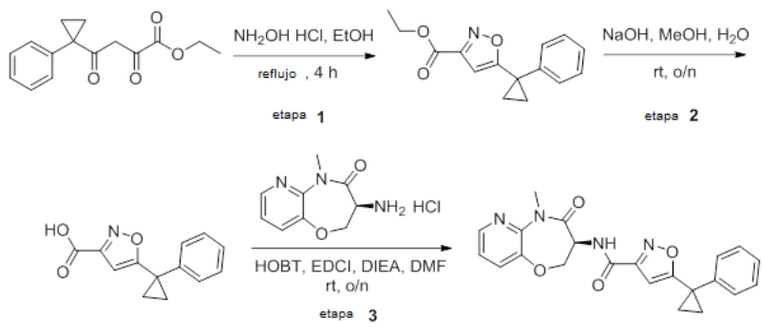
Ejemplo 75A (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,40–8,38 (m, 1H), 8,02–7,98 (m, 1H), 7,38–7,23 (m, 6H), 4,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,32–2,26 (m, 1H), 2,06–1,99 (m, 1H), 1,20–1,15 (m, 1H), 1,10–1,04 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 389,2 $[M+H]^+$, 1,656 min.

Ejemplo 76: (S)–1–bencil–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 32% de B al 54% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,37 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,43–7,27 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 4,90–4,80 (m, 1H), 4,73–4,65 (m, 1H), 4,55–4,48 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 396,1 $[M+H]^+$, 1,893 min.

Ejemplo 77: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)isoxazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 5–(1–fenilciclopropil)isoxazol–3–carboxilato

A una mezcla de etil 2,4–dioxo–4–(1–fenilciclopropil)butanoato (970 mg, 3,7 mmol) en etanol (10 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (255 mg, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 4 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (260 mg, 27%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método K): m/z = 258,1 $[M]^+$, 1,603 min.

Etapa 2: Preparación de ácido 5–(1–fenilciclopropil)isoxazol–3–carboxílico

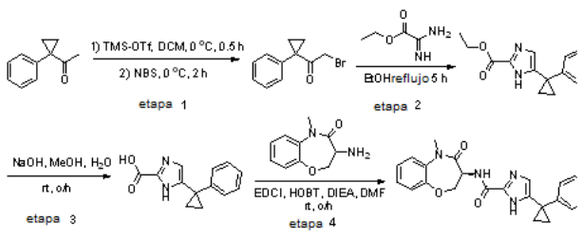
A una solución de etil 5–(1–fenilciclopropil)isoxazol–3–carboxilato (100 mg, 0,39 mmol) en metanol (3 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido de sodio (93 mg, 2,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró hasta sequedad y se diluyó con agua (10 mL). La mezcla de reacción se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo

con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (80 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 229,9 $[M+H]^+$, 0,840 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 75% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,43–7,29 (m, 6H), 6,38 (s, 1H), 4,90–4,80 (m, 1H), 4,70–4,62 (m, 1H), 4,55–4,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,58–1,51 (m, 2H), 1,50–1,42 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 405,1 $[M+H]^+$, 2,134 min.

Ejemplo 78: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 2–bromo–1–(1–fenilciclopropil)etanona

A una solución de 1–(1–fenilciclopropil)etanona (4,0 g, 25,0 mmol) y trietilamina (5,0 g, 50 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió trimetilsilil trifluorometansulfonato (5,55 g, 25,0 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 0,5 hora, 1–bromopirrolidin–2,5–diona (4,9 g, 27,5 mmol) se añadió en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas, se neutralizó con 100 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato

de etilo/éter de petróleo, 1/20) para obtener el compuesto del título (3,4 g, 57%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método E): m/z =238,8 $[M+H]^+$, 0,971 min.

Etapa 2: Preparación de etil 5–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–2–carboxilato

Una solución de 2–bromo–1–(1–fenilciclopropil)etanona (3,4 g, 14,2 mmol), etil 2–amino–2–iminoacetato (1,65 g, 14,2 mmol) y trietilamina (4,3 g, 42,6 mmol) en etanol (50 mL) se calentó a reflujo for 5 horas. Después de concentrar a presión reducida el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (520 mg, 14%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 257,0 $[M+H]^+$, 1,000 min.

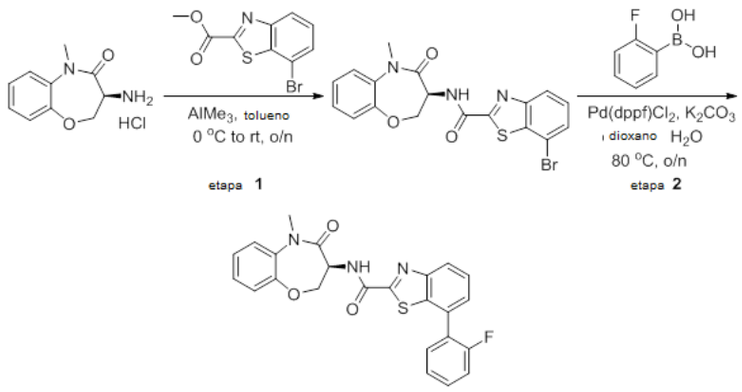
Etapa 3: Preparación de ácido 5–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–2–carboxílico

A una solución de etil 5–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–2–carboxilato (300 mg, 1,2 mmol) en metanol (9 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de sodio (288 mg, 7,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se ajustó a pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (130 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 229,1 $[M+H]^+$, 0,906 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep $C_{1}8$ OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), ACN (40% de ACN al 70% de B durante 7 min); detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 13,11–12,79 (m, 1H), 8,32–8,17 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,37–7,16 (m, 8H), 6,85–6,44 (m, 1H), 4,88–4,74 (m, 1H), 4,66–4,50 (m, 1H), 4,45–4,35 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,38–1,27 (m, 2H), 1,25–1,12 (m, 2H). LC–MS (Método Q): m/z = 403,3 $[M+H]^+$, 1,533 min.

Ejemplo 79: (S)–7–(2–fluorofenil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)benzo[d]tiazol–2–carboxamida



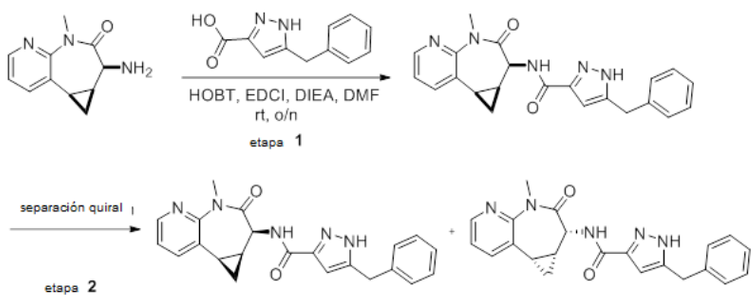
Etapa 1: Preparación de (S)–7–bromo–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin–3–il)benzo[d]tiazol–2–carboxamida

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54, se proporciona el compuesto del título (370 mg) en forma de un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC–MS (Método S): m/z = 432,2 $[M+H]^+$, 1,102 min.

Etapa 2: Preparación de 7–(2–fluorofenil)–N–((S)–5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo [b][1,4] oxazepin–3–il)benzo[d]tiazol–2–carboxamida

[1,1'–Bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropaladio (II) (29 mg, 0,04 mmol) se añadió a una mezcla de (S)–7–bromo–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxaz–epin–3–il)benzo[d]tiazol–2–carboxamida (170 mg, 0,39 mmol), ácido 2–fluorofenilborónico (85 mg, 0,59 mmol) y carbonato de potasio (109 mg, 0,79 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 3% de B al 38% de B durante 7 min; 254 & 220 nm; Rt: 6,33 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,31–9,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,29–8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79–7,77 (m, 1H), 7,68–7,60 (m, 2H), 7,60–7,51 (m, 2H), 7,43–7,26 (m, 5H), 4,89–4,72 (m, 2H), 4,50–4,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 448,3 $[M+H]^+$, 1,884 min.

Ejemplo 80A y 80B: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (80A) y 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (80B)



Etapa 1: Preparación de 5–bencil–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C_{18} OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método D): m/z = 388,2 $[M+H]^+$, 1,757 min.

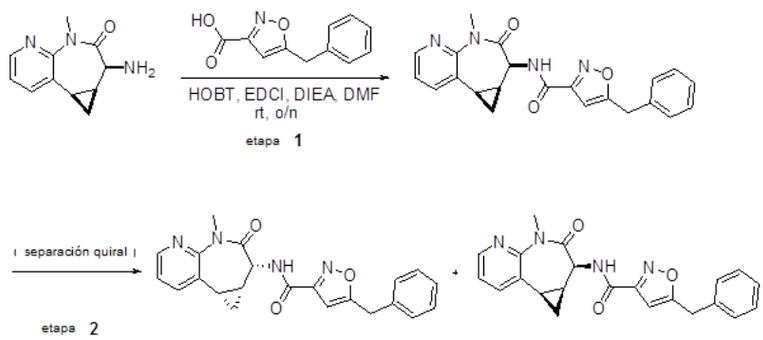
Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidro ciclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

El racemato de 5–bencil–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (60 mg, 0,16 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL IC, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 60% de B al 60% de B durante 16,5 min; UV 254 & 220 nm; RT 1: 8,27 min; RT 2: 13,00 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 80A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,35–7,21 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,31–2,23 (m, 1H), 2,12–2,03 (m, 1H), 1,32–1,26 (m, 1H), 1,22–1,13 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 388,2 $[M+H]^+$, 1,757 min.

Ejemplo 80B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 8,38 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,35–7,21 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,31–2,23 (m, 1H), 2,12–2,04 (m, 1H), 1,33–1,26 (m, 1H), 1,22–1,13 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 388,2 $[M+H]^+$, 1,757 min.

Ejemplo 81A y 81B: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)isoxazol–3–carboxamida (81A) y 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)isoxazol–3–carboxamida (81B)



Etapa 1: Preparación de 5–bencil–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)isoxazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C$_1$8 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método D): m/z = 389,1 $[M+H]^+$, 2,036 min.

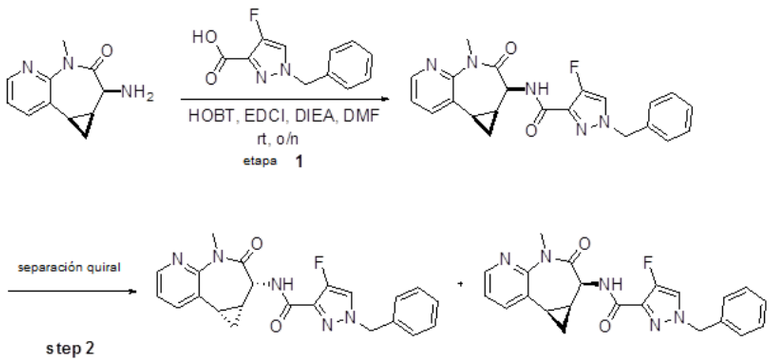
Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)isoxazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)isoxazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

El racemato de 5–bencil–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)isoxazol–3–carboxamida (60 mg, 0,15 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexanos, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 18 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 17 min; UV 254 & 220 nm; RT 1:12,098 min; RT 2: 14,358 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 81B (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,40–7,26 (m, 6H), 6,62 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,34–2,25 (m, 1H), 2,02–1,94 (m, 1H), 1,25–1,06 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 389,1 $[M+H]^+$, 2,036 min.

Ejemplo 81A (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,40–7,26 (m, 6H), 6,62 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,34–2,25 (m, 1H), 2,02–1,94 (m, 1H), 1,22–1,06 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 389,1 $[M+H]^+$, 2,027 min.

Ejemplo 82A y 82B: 1–bencil–4–fluoro–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (82A) y 1–bencil–4–fluoro–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (82B)



Etapa 1: Preparación de 1–bencil–4–fluoro–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge $C_1$8 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título (58 mg, 50%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método V): m/z = 406,1 $[M+H]^+$, 2,852 min.

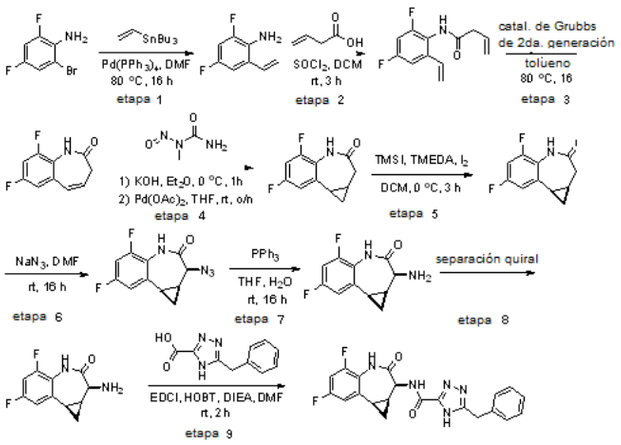
Etapa 2: Preparación de 1–bencil–4–fluoro–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y 1–bencil–4–fluoro–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

El racemato de 1–bencil–4–fluoro–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (58 mg, 0,15 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 18 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 23 min; UV 254 & 220 nm; RT 1: 10,936 min; RT 2: 16,976 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 82B (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,39 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,17–8,12 (m, 2H), 8,00 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,44–7,28 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,33–2,24 (m, 1H), 2,06–1,98 (m, 1H), 1,26–1,14 (m, 1H), 1,12–1,03 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 406,1 $[M+H]^+$, 2,852 min.

Ejemplo 82A (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–d_4) δ 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,44–7,27 (m, 6H), 5,35 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,32–2,23 (m, 1H), 2,15–2,03 (m, 1H), 1,33–1,26 (m, 1H), 1,22–1,14 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 406,1 $[M+H]^+$, 1,932 min.

Ejemplo 83A: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 2,4–difluoro–6–vinilbencenamina

A una solución de 2–bromo–4,6–difluoroanilina (10,0 g, 48,0 mmol) en N,N–dimetilformamida (50 mL) se añadió tributil(etenil)stannano (18,0 g, 56,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,2 g, 1,90 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/17) para obtener el compuesto del título (6,0 g, 80%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 156,0 $[M+H]^+$, 1,216 min.

Etapa 2: Preparación de N–(2,4–difluoro–6–vinilfenil)but–3–enamida

Cloruro de tionilo (9,3 g, 46,46 mmol) se añadió a una solución de ácido but–3–enoico (4,0 g, 46,46 mmol) en diclorometano (20 mL) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla resultante se añadió a una solución de trietilamina (11,8 g, 116,6 mmol) y 2–etenil–4,6–difluoroanilina (6,0 g, 38,67 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/17) para obtener el compuesto del título (5,7 g, 66%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 224,0 $[M+H]^+$, 1,145 min.

Etapa 3: Preparación de (Z)–7,9–difluoro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona

[1,3–bis(2,4,6–trimetilfenil)imidazolidin–2–iliden]dicloro(fenilmetiliden) rutenio triciclohexilfosfina (3,4 g, 4,0 mmol) se añadió a una solución de N–(5–etenil–2,4–difluorofenil)but–3–enamida (4,4 g, 19,9 mmol) en tolueno (150 mL). La solución resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (2,8 g, 69%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 196,0 $[M+H]^+$, 0,754 min.

Etapa 4: Preparación de 5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona

A una solución de hidróxido de potasio (40 g, 714 mmol) en agua (60 mL) se añadió una solución de 1–metil–1–nitrosourea (20,6 g, 199,8 mmol) en éter (150 mL) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y luego la fase orgánica se separaron para obtener una solución de diazometano (150 mL). A una solución de 7,9–difluoro–2,3–dihidro–1H–1–benza–zepin–2–ona (2,0 g, 10,25 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se añadió la solución de diazometano (150 mL) gota a gota, seguido por adición de una mezcla de paladio diacetato (224,5 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para

obtener el compuesto del título (1,2 g crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 210,0 $[M+H]^+$, 1,117 min.

Etapa 5: Preparación de trans–5,7–difluoro–2–yodo–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d] azepin–3(4H)–ona

A una mezcla de 5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona (1,2 g, 6,0 mmol) en diclorometano (60 mL) se añadió N,N,N',N'–tetrametiletilendiamina (2,1 g, 18,0 mmol) seguido por adición de yodotrimetilsilano (3,6 g, 18,0 mmol) a 0 ^oC. Después de agitar durante 2 horas a 0 ^oC, yodo (2,3 g, 9,0 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ^oC, se neutralizó con tiosulfato de sodio acuoso (5%, 40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,32 g crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 336,0 $[M+H]^+$, 1,213 min.

Etapa 6: Preparación de cis–2–azido–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d] azepin–3(4H)–ona

Azida sódica (250 mg, 3,84 mmol) se añadió a una solución de *trans*–5,7–difluoro–2–yodo–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona (860 mg, 2,56 mmol) en N,N–dimetilformamida (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (520 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 251,0 $[M+H]^+$, 1,176 min.

Etapa 7: Preparación de cis–2–amino–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b] ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona

Trifenilfosfina (629 mg, 2,40 mmol) se añadió a una solución de *cis*–2–azido–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona (400 mg, 1,60 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/ diclorometano, 3/97) para obtener el compuesto del título (310 mg, 86%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 225,0 [M+H]+, 0,776 min.

Etapa 8: Preparación de (1aR,2R,8bS)–2–amino–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona (primer isómero eluido) y (1aS,2S,8bR)–2–amino–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona (segundo isómero eluido)

El racemato de *cis*–2–amino–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d] azepin–3(4H)–ona (310 mg, 1,38 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 15 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 28 min; 254/220 nm; RT1: 10,247 min; RT2: 20,789 min para obtener los compuestos del título:

(1aR,2R,8bS)–2–amino–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d] azepin–3(4H)–ona (primer isómero eluido): (150 mg, 48%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 225,0 $[M+H]^+$, 0,776 min.

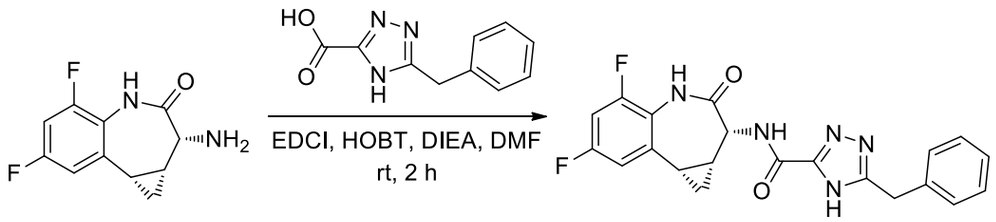
(1aS,2S,8bR)–2–amino–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d] azepin–3(4H)–ona (segundo isómero eluido): (140 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 225,0 $[M+H]^+$, 0,776 min.

Etapa 9: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

N,N–diisopropiletilamina (50 mg, 0,39 mmol) se añadió a una mezcla de (1aS,2S,8bR)–2–amino–5,7–difluoro–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona (30 mg, 0,13 mmol), 5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (32 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil)–N'–etilcarbodimida (31 mg, 0,16 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (22 mg, 0,16 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo

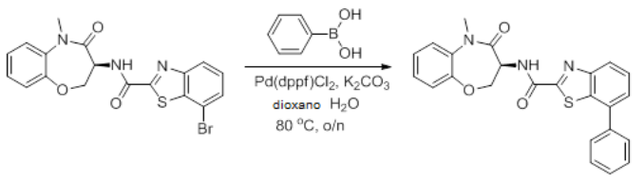
con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge C_{18} OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil, agua (10 mmoL/L NH_4HCO_3) y ACN (30,0% de ACN al 60,0% durante 7 min); detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,30 (br. s, 1H), 9,96 (br. s, 1H), 8,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,36–7,19 (m, 7H), 4,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 2 H), 2,32–2,26 (m, 1H), 2,07–2,01 (m, 1H), 1,43–1,39 (m, 1H), 1,12–1,07 (m, 1H). LC–MS (Método Q): m/z = 410,3 $[M+H]^+$, 1,144 min.

Ejemplo 83B: 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge C_{18} OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil, agua (10 mmoL/L NH_4HCO_3) y ACN (30,0% de ACN hasta 60,0% en 7 min); detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,41 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,35–7,19 (m, 7H), 4,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,32–2,26 (m, 1H), 2,07–2,01 (m, 1H), 1,43–1,39 (m, 1H), 1,12–1,07 (m, 1H). LC–MS (Método Q): m/z = 410,30 $[M+H]^+$, 1,143 min.

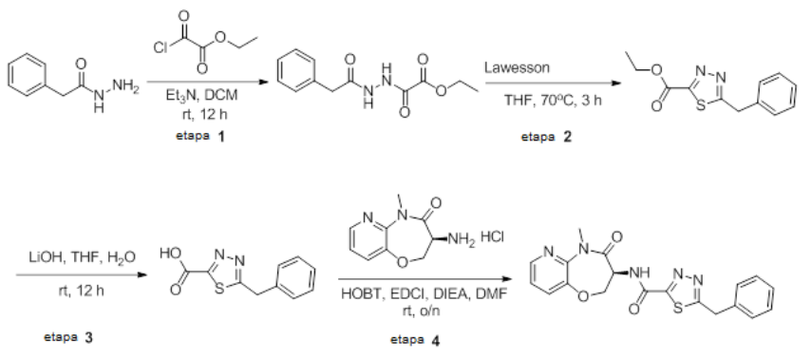
Ejemplo 84: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–7–fenilbenzo[d]tiazol–2–carboxamida



[1,1'–Bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropaladio (II) (34 mg, 0,05 mmol) se añadió a una mezcla de (S)–7–bromo–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxaz–epin–3–il)benzo[d]tiazol–2–carboxamida (200 mg, 0,47 mmol), ácido fenilborónico (85 mg, 0,70 mmol) y carbonato de potasio (128 mg, 0,93

mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 3% de B al 38% de B durante 7 min; 254 & 220 nm; Rt: 6,33 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79–7,60 (m, 4H), 7,60–7,49 (m, 4H), 7,34–7,26 (m, 3H), 4,96–4,68 (m, 2H), 4,50–4,45 (m, 1H), 3,33 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 430,3 $[M+H]^+$, 1,906 min.

Ejemplo 85: (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 2–oxo–2–(2–(2–fenilacetil)hidrazinil)acetato

A una solución agitada de 2–fenilacetohidrazida (2 g, 13,3 mmol) y trietilamina (4,04 g, 39,9 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió etil 2–cloro–2–oxoacetato (1,8 g, 13,4 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 36%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método I): m/z = 251,0$[M+H]^+$, 0,944 min.

Etapa 2: Preparación de etil 5–bencil–1,3,4–tiadiazol–2–carboxilato

A una mezcla de etil 2–oxo–2–(2–(2–fenilacetil)hidrazinil)acetato (0,65 g, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió Reactivo de Lawesson (1,89 g, 4,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 70 ^{o}C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con aqueous sodio bicarbonato (10%, 3 x 20 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (500 mg, 78%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 249,0 $[M+H]^+$, 0,991 min.

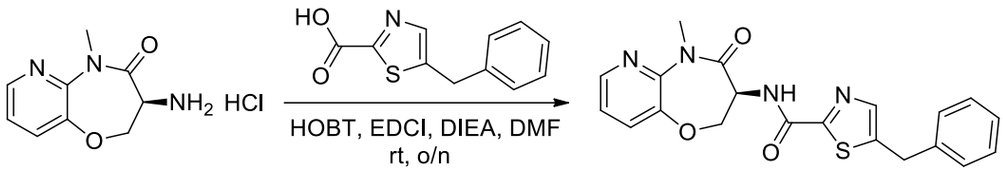
Etapa 3: Preparación de ácido 5–bencil–1,3,4–tiadiazol–2–carboxílico

A una mezcla de etil 5–bencil–1,3,4–tiadiazol–2–carboxilato (500 mg, 2,01 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio (97 mg, 4,04 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y el valor del pH de la solución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (250 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método I): m/z = 221,0 $[M+H]^+$, 0,574 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida

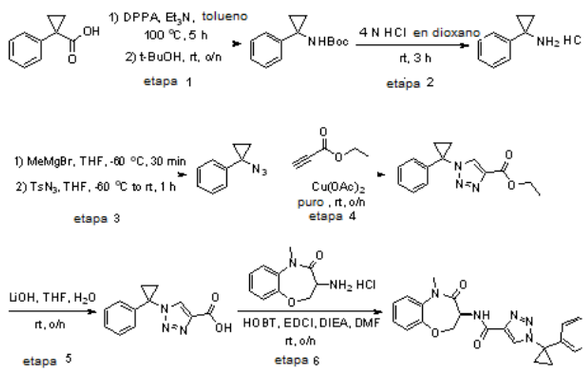
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_{1}8 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 38% de B al 70% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,38–7,26 (m, 6H), 4,91–4,75 (m, 2H), 4,58–4,52 (m, 3H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 396,1 $[M+H]^+$, 1,912 min.

Ejemplo 86: (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 38% de B al 70% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,37–7,23 (m, 6H), 4,89–4,72 (m, 2H), 4,56–4,50 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 395,1 $[M+H]^+$, 2,096 min.

Ejemplo 87: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1–(1–fenilciclopropil)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil 1–fenilciclopropilcarbamato

A una mezcla agitada de ácido 1–fenilciclopropancarboxílico (10,0 g, 61,7 mmol) y difenil fosforazidato (17,0 g, 61,7 mmol) en tolueno (100 mL) se añadió trietilamina (18,6 g, 185 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 100 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego 2–metilpropan–2–ol (33,7 mg, 0,216 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío. 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 salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (4,00 g, 28%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 234,2 $[M+H]^+$, 1,345 min.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 1–fenilciclopropanamina

Ter–butil 1–fenilciclopropilcarbamato (4,0 g, 17,2 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 50 mL, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (2,00 g, 88%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z =134,2 $[M+H]^+$, 0,775 min.

Etapa 3: Preparación de (1–azidociclopropil)benceno

A una solución agitada de clorhidrato de 1–fenilciclopropanamina (320 mg, 1,89 mmol) en éter (10 mL) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en éter (3 M, 1,89 mL, 5,67 mmol) a –60 °C bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 30 minutos a –60 °C, 4–metilbencensulfonilazida (745 mg, 3,78 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a –60 °C, se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (500 mg crudo) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4: Preparación de etil 1–(1–fenilciclopropil)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxilato

Acetato cúprico (468 mg, 3,14 mmol) se añadió a una solución de (1–azidociclopropil)benceno en etil propiolato (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (100 mg, 12%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 258,1 $[M+H]^+$, 1,250 min.

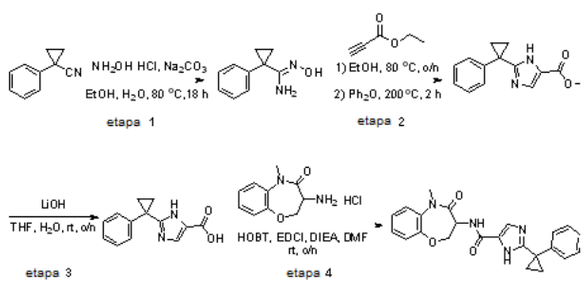
Etapa 5: Preparación de ácido 1–(1–fenilciclopropil)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxílico

Hidróxido de litio (18,7 mg, 0,78 mmol) se añadió a una solución de etil 1–(1–fenilciclopropil)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxilato (100 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con agua (5 mL). El pH de la solución se ajustó a 5 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 5 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (30 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 230,2 $[M+H]^+$, 0,532 min.

Etapa 6: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1–(1–fenilciclopropil)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de B durante 7 min; 220 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,53–7,49 (m, 1H), 7,39–7,20 (m, 5H), 7,07–7,04 (m, 2H), 4,89–4,81 (m, 1H), 4,65–4,55 (m, 1H), 4,43–4,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,79–1,78 (m, 2H), 1,73–1,64 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 404,1 $[M+H]^+$, 1,992 min.

Ejemplo 88: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–2–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–5–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (Z)–N'–hidroxi–1–fenilciclopropancarboximidamida

Clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g, 20,3 mmol) se añadió a una mezcla de 1–fenilciclopropanecarbonitrilo (1,5 g, 10,5 mmol) y carbonato de sodio (2,2 g, 20,7 mmol) en etanol (20 mL) y agua (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/20) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 68%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 176,8 $[M+H]^+$, 0,371 min.

Etapa 2: Preparación de etil 2–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–5–carboxilato

Una solución de (Z)–N'–hidroxi–1–fenilciclopropancarboximidamida (1,2 g, 6,8 mmol) y etil propiolato (1,0 g, 10,2 mmol) en etanol (50 mL) se agitó a 80 ºC durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en oxidibenceno (20 mL) y la mezcla se agitó a 200 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (0,7 g, 40%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 257,0 $[M+H]^+$, 1,200 min.

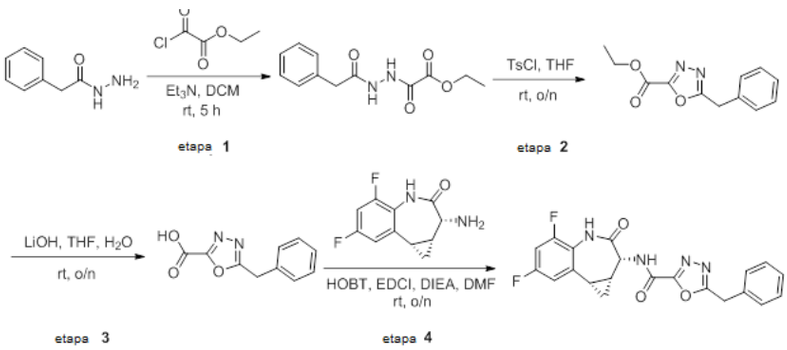
Etapa 3: Preparación de ácido 2–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–5–carboxílico

Hidróxido de litio (288 mg, 7,2 mmol) se añadió a una solución de 2–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–5–carboxilato (300 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL) y agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL), se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (130 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 229,1 $[M+H]^+$, 0,906 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–2–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–5–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 60% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 12,28 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,52–7,49 (m, 2H), 7,37–7,19 (m, 8H), 4,89–4,79 (m, 1H), 4,54–4,38 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,48–1,40 (m, 2H), 1,28–1,20 (m, 2H). LC–MS (Método O): m/z = 403,1 $[M+H]^+$, 1,389 min.

Ejemplo 89A: 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 2–oxo–2–(2–(2–fenilacetil)hidrazinil)acetato

Etil 2–cloro–2–oxoacetato (603 mg, 4,4mmol) se añadió a una solución agitada de 2–fenilacetohidrazida (660 mg, 4,4 mmol) y trietilamina (1,33 g, 13,2 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (550 mg, 50%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 251,0 $[M+H]^+$, 0,679 min.

Etapa 2: Preparación de etil 5–bencil–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato

Cloruro de tosilo (840 mg, 4,4 mmol) se añadió a una solución agitada de etil 2–oxo–2–(2–(2–fenilacetil)hidrazinil)acetato (666 mg, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (500 mg, 98%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 233,0 $[M+H]^+$, 1,200 min.

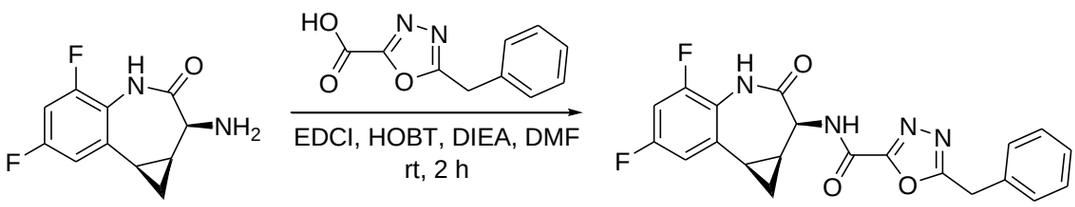
Etapa 3: Preparación de ácido 5–bencil–1,3,4–oxadiazol–2–carboxílico

Hidróxido de litio (103 mg, 4,3 mmol) se añadió a una solución agitada de etil 5–bencil–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato (500 mg, 2,15 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con agua (20 mL). El valor de pH de la mezcla se ajustó a pH=6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (250 mg crudo) en forma de un semisólido amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 205,0 $[M+H]^+$, 0,058 min.

Etapa 4: Preparación de 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida

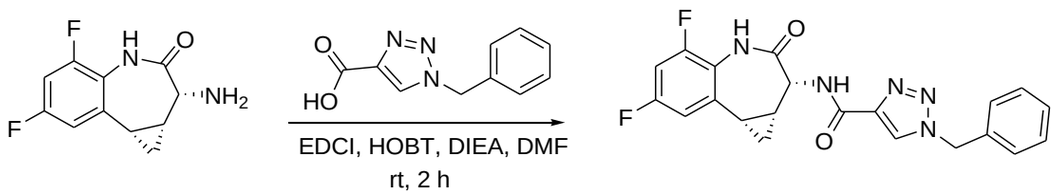
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge C_18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (30,0% de ACN hasta 60,0% durante 7 min); detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38–7,29 (m, 5H), 7,12–7,08 (m, 1H), 6,98–6,93 (m, 1 H), 4,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,31–2,25 (m, 1H), 2,12–2,07 (m, 1H), 1,67–1,63 (m, 1H), 1,23–1,17 (m, 1 H). LC–MS (Método V): m/z = 411,05 $[M+H]^+$, 2,915 min.

Ejemplo 89B: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



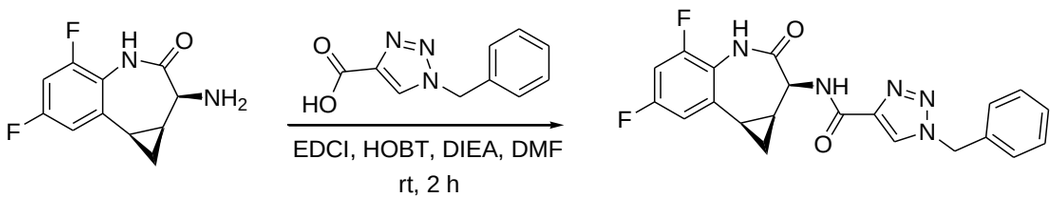
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge C18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (30,0% de ACN al 60,0% durante 7 min); detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39–7,28 (m, 5H), 7,11–7,08 (m, 1H), 6,98–6,93 (m, 1 H), 4,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,31–2,25 (m, 1H), 2,12–2,07 (m, 1H), 1,67–1,63 (m, 1H), 1,23–1,17 (m, 1 H). LC–MS (Método Q): m/z = 411,30 $[M+H]^+$, 0,965 min.

Ejemplo 90A: 1–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxamida



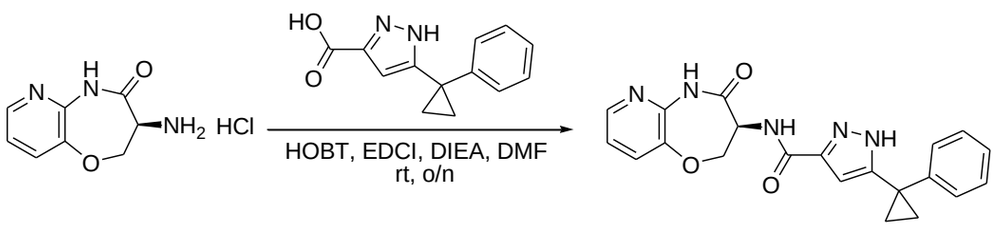
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge C18 OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (30,0% de ACN hasta 60,0% durante 7 min); detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 9,90 (br. s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,43–7,33 (m, 5H), 7,32–7,26 (m, 1H), 7,24–7,19 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,32–2,26 (m, 1H), 2,06–2,00 (m, 1H), 1,44–1,40 (m, 1H), 1,14–1,08 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 410,10 $[M+H]^+$, 1,876 min.

Ejemplo 90B: 1–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxamida



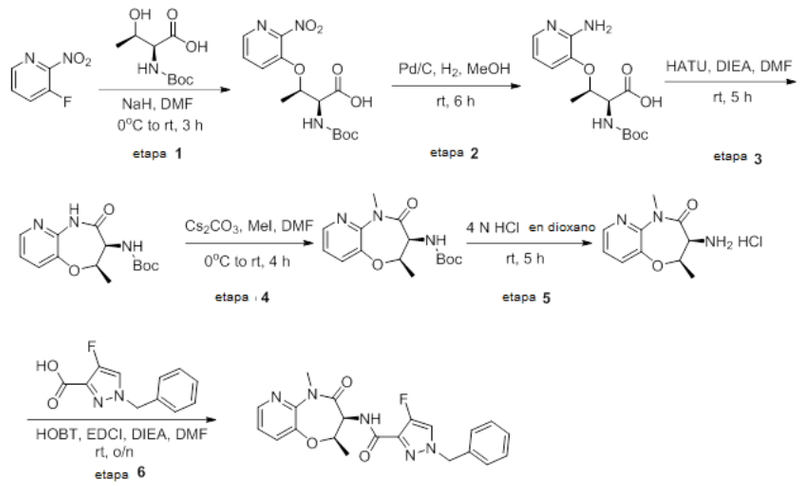
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge C_{18} OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil, agua (10 mmol/L NH_4HCO_3) y ACN (30,0% de ACN al 60,0% durante 7 min); detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,46–7,33 (m, 5H), 7,30–7,26 (m, 1H), 7,24–7,19 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,32–2,26 (m, 1H), 2,05–2,00 (m, 1H), 1,45–1,40 (m, 1H), 1,14–1,08 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 410,15 $[M+H]^+$, 1,269 min.

Ejemplo 91: (S)–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep Phenyl OBD, 5 µm, 19 × 150 mm ; fase móvil A:agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 60% de B durante 7 min; UV 254 &220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 13,18 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,24–8,14 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,34–7,15 (m, 6H), 6,38 (s, 1H), 4,84–4,77 (m, 1H), 4,52–4,41 (m, 2H), 1,35–1,30 (m, 4H). LC–MS (Método D): m/z = 390,1 $[M+H]^+$, 1,537 min.

Ejemplo 92: 1–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido (2S,3R)–2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–(2–nitropiridin–3–iloxi)– butanoico

Hidruro de sodio (60%, 9,2 g, 230 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido (2S,3R)–2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–hidroxibutanoico (25 g, 115 mmol) en N,N–dimetilformamida (500 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Después de la adición de 3–fluoro–2–nitropiridina (16,4 g, 115 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas y luego se neutralizó por adición de ácido clorhídrico (3 N, 20 mL). El valor de pH de la solución de reacción se ajustó a 3–4 con cloruro de hidrógeno (3 N, 20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por reverse fase cromatografía en columna (acetonitrilo/agua, 1/2) para obtener el compuesto del título (3,8 g, 10%) en forma de un aceite amarillo claro. LC–MS (Método C): m/z = 286,1 $[M+H–56]^+$, 1,167 min.

Etapa 2: Preparación de ácido (2S,3R)–3–(2–aminopiridin–3–iloxi)–2–(ter–butoxicarbonilamino)–butanoico

Ácido (2S,3R)–2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–(2–nitropiridin–3–iloxi)butanoico (3,77 g, 11 mmol) en metanol (30 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 1,0 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto

del título (3,12 g, 91%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método C): m/z = 312,1 $[M+H]^+$, 0,887 min.

Etapa 3: Preparación de ter–butil (2R,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4] oxazepin–3–ilcarbamato

N,N–diisopropiletilamina (1,43 g, 11 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido (2S,3R)–3–(2–aminopiridin–3–iloxi)–2–(ter–butoxicarbonilamino)butanoico (3,0 g, 10 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (4,18 g, 11 mmol) en N,N–dimetilformamida (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/20) para obtener el compuesto del título (2,2 g, 78%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 294,1 $[M+H]^+$, 1,136 min.

Etapa 4: Preparación de ter–butil (2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato

Yodometano (388 mg, 2,73 mmol) se añadió got
a a gota a una solución agitada de ter–butil (2R,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (800 mg, 2,73 mmol) y carbonato de cesio (890 mg, 2,73 mmol) en N,N–dimetilformamida (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (670 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 308,2 $[M+H]^+$, 1,250 min.

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (2R,3S)–3–amino–2,5–dimetil–2,3–dihidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona

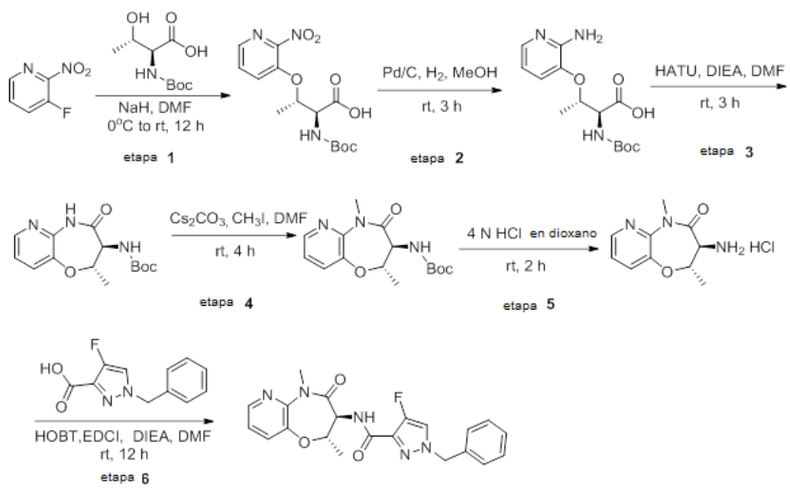
Ter–butil (2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (670 mg, 2,18 mmol) se añadió a una solución de

cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 10 mL, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (460 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 207,90 $[M+H]^+$, 0,432 min.

Etapa 6: Preparación de 1–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C_{18} OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 60% de B en 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,36 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,42–7,31 (m, 4H), 7,31–7,27 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,00–4,93 (m, 1H), 4,92–4,88 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método F): m/z = 409,9 $[M+H]^+$, 1,336 min.

Ejemplo 93: 1–bencil–N–((2S,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida

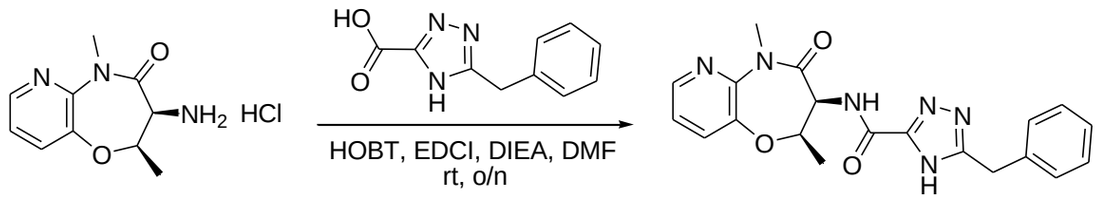


El compuesto del título se preparó a partir de (2S,3S)–2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–hidroxibutanoico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 92.

El producto crudo obtenido se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_{18} OBD 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente:

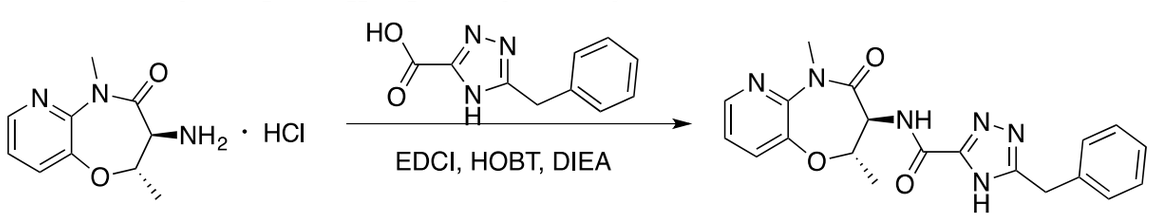
25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,42–7,27 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 5,10–5,01 (m, 1H), 4,45–4,40 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 410,1 $[M+H]^+$, 1,923 min.

Ejemplo 94: 5–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

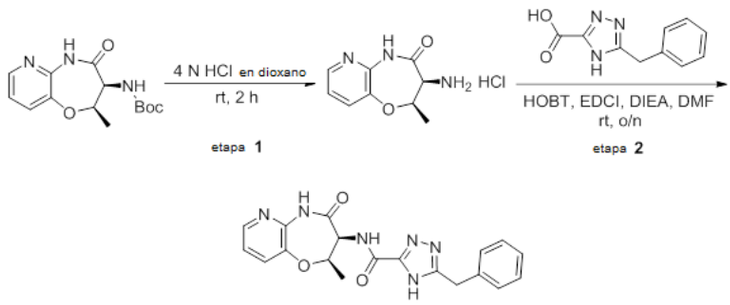


N,N–diisopropiletilamina (95 mg, 0,73 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (50 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de (2R,3S)–3–amino–2,5–dimetil–2,3–dihidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona (50 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil))–N'–etilcarbodiimida (60 mg, 0,32 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (43 mg, 0,32 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 5% de B al 5% de B durante 4 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,46 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38–7,23 (m, 6H), 5,01–4,94 (m, 1H), 4,93–4,89 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 393,1 $[M+H]^+$, 1,725 min.

Ejemplo 95: 5–bencil–N–((2S,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Ejemplo 96: 5–bencil–N–((2R,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



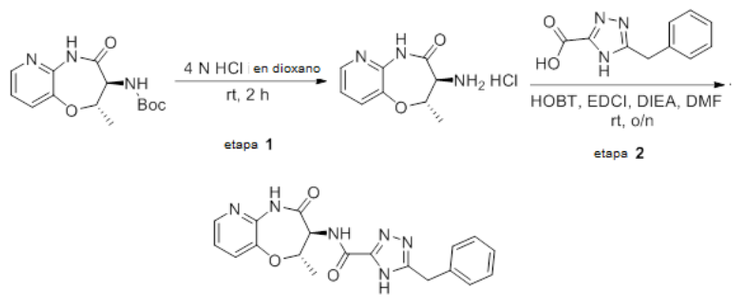
Etapa 1: Preparación de clorhidrato de (2R,3S)–3–amino–2–metil–2,3–dihidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona

Ter–butil (2R,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (100 mg, 0,34 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (100 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 194,0 $[M+H]^+$, 0,432 min.

Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–((2R,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b] [1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C_{18} OBD Prep, 10 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 35% de B durante 7 min UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,41 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,19–8,08 (m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,37–7,20 (m, 6H), 4,98–4,86 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 379,1 $[M+H]^+$, 1,546 min.

Ejemplo 97: 5–bencil–N–((2S,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



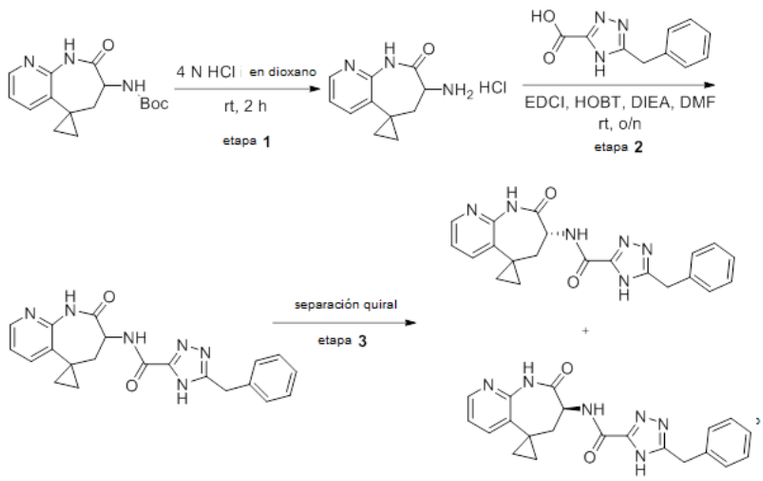
Etapa 1: Preparación de clorhidrato de (2S,3S)–3–amino–2–metil–2,3–dihidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona

Ter–butil (2S,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il carbamato (50 mg, 0,17 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 5 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (35 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 194,0 $[M+H]^+$, 0,432 min.

Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–((2S,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4] oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Select CSH prep $C_1$8 OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 15% de B al 60% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,36 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,23–8,20 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39–7,17 (m, 6H), 5,11–4,90 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método F): m/z = 378,95 $[M+H]^+$, 0,932 min.

Ejemplo 98A y 98B: (R)–5–bencil–N–(8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (98A) y (S)–5–bencil–N–(8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (98B)



Etapa 1: Preparación de 7'–amino–6',7'–dihidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–8'(9'H)–ona clorhidrato

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 N, 10 mL, 40 mmol) se añadió a una solución de ter–butil (8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)carbamato (100 mg, 0,34 mmol) en 1,4–dioxano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (80 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 204,1 $[M+H]^+$, 0,677 min.

Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–(8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: aguas (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de B durante 7 min; 254/220 nm para obtener el compuesto del título (50 mg, 56%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método V): m/z = 389,2 $[M+H]^+$, 0,982 min.

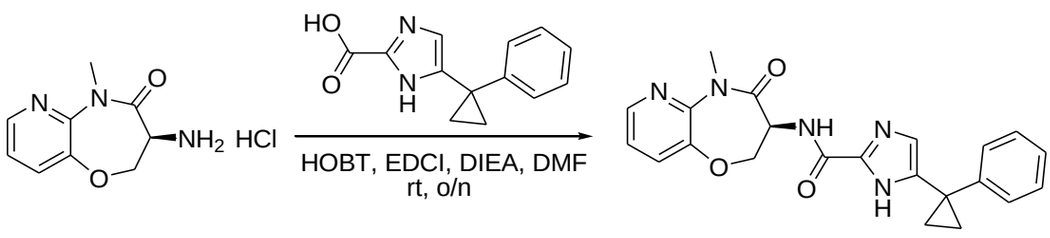
Etapa 2: Preparación de (R)–5–bencil–N–(8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y (S)–5–bencil–N–(8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

El racemato de 5–bencil–N–(8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (50 mg, 0,128 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ID–2, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano/DCM 4,5:1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 17 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 22 min; UV 254 & 220 nm; RT 1: 11,72 min; RT 2: 18,02 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 98A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,28 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,34–7,08 (m, 6H), 4,42–4,33 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,82–2,68 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,23–1,05 (m, 1H), 0,88–0,78 (m, 1H), 0,70–0,65 (m, 1H), 0,40–0,25 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 389,2 $[M+H]^+$, 1,499 min.

Ejemplo 98B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 10,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,37–8,22 (m, 2H), 7,71–7,67 (m, 1H), 7,44–7,08 (m, 6H), 4,43–4,34 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,78–2,71 (m, 1H), 1,73 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,23–1,05 (m, 2H), 0,86–0,79 (m, 1H), 0,71–0,64 (m, 1H), 0,27 (s, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 389,2 $[M+H]^+$, 1,503 min.

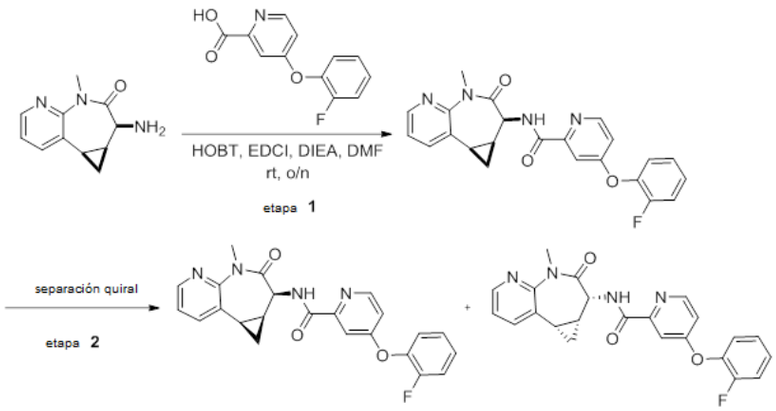
Ejemplo 99: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1H–imidazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: columna: X bridge Prep C_{18}, 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B

durante 7 min; detector, UV 220 & 254 nm; Rt: 6,32 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,50–8,32 (m, 2H), 7,72–7,70 (m, 1H), 7,39–7,15 (m, 6H), 6,78–6,65 (m, 1H), 4,92–4,63 (m, 2H), 4,52–4,48 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,35–1,30 (m, 2H), 1,28–1,11 (m, 2H). LC–MS (Método O): m/z = 404,0 $[M+H]^+$, 1,412 min.

Ejemplo 100A y 100B: 4–(2–fluorofenoxi)–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)picolinamida (100A) y 4–(2–fluorofenoxi)–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)picolinamida (100B)



Etapa 1: Preparación de 4–(2–fluorofenoxi)–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)picolinamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto racémico del título. LC–MS (Método J): m/z = 419,1 $[M+H]^+$, 1,330 min.

Etapa 2: Preparación de 4–(2–fluorofenoxi)–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)picolinamida (primer isómero eluido) y 4–(2–fluorofenoxi)–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)picolinamida (segundo isómero eluido)

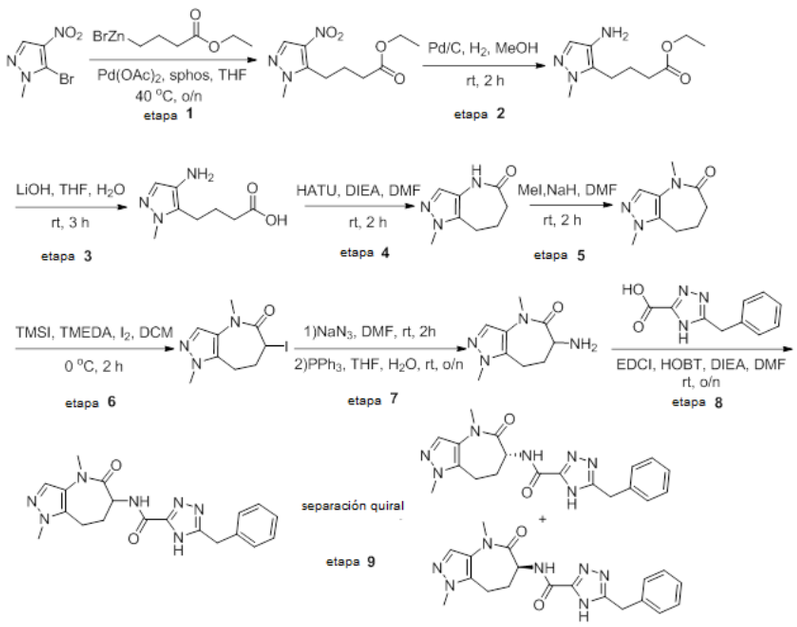
El racemato de 4–(2–fluorofenoxi)–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)picolinamida (25 mg, 0,096 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak

IA, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 19 min; 220/254 nm; RT1: 13,609 min; RT2: 15,738 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 100A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–d_4) δ 8,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,42 –7,27 (m, 5H), 7,15 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,32–2,26 (m, 1H), 2,17–2,06 (m, 1H), 1,36–1,32 (m, 1H), 1,23–1,14 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 419,2 $[M+H]^+$, 1,467 min.

Ejemplo 100B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–d_4) δ 8,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,41–7,28 (m, 5H), 7,14 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,15–2,03 (m, 1H), 1,37–1,25 (m, 1H), 1,24–1,16 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 419,3 $[M+H]^+$, 2,774 min.

Ejemplo 101A y 101B: (R)–5–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (101A) y (S)–5–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (101B)



Etapa 1: Preparación de etil 4–(1–metil–4–nitro–1H–pirazol–5–il)butanoato

A una solución agitada de 5–bromo–1–metil–4–nitro–1H–pirazol (2,0 g, 9,76 mmol), bromuro de (4–etoxi–4–oxobutil)zinc (II) (0,5 M en tetrahidrofurano) (29,2 mL,

14,6 mmol) y diciclohexil(2',6'–dimetoxibifenil–2–il)fosfina (402,3 mg, 0,98 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió una solución de paladio diacetato (109,8 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano gota a gota con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó durante la noche a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/99) para obtener el compuesto del título (445 mg, 18,9%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 242,1 $[M+H]^+$, 1,156 min.

Etapa 2: Preparación de etil 4–(4–amino–1–metil–1H–pirazol–5–il)butanoato

Etil 4–(1–metil–4–nitro–1H–pirazol–5–il)butanoato (405 mg, 1,68 mmol) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 41 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm) en metanol (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, los sólidos se removieron por filtración y los solventes se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del título (320 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 212,2 $[M+H]^+$, 0,768 min.

Etapa 3: Preparación de ácido 4–(4–amino–1–metil–1H–pirazol–5–il)butanoico

Una solución de etil 4–(4–amino–1–metil–1H–pirazol–5–il)butanoato (320 mg, 1,51 mmol) e hidróxido de litio (108,9 mg, 4,53 mmol) en tetrahidrofurano/agua = 3/1 (4 mL) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6–7 con ácido clorhídrico (1 N). La solución resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (220 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 184,1 $[M+H]^+$, 0,318 min.

Etapa 4: Preparación de 1–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (1H,4H,6H)–ona

N,N–diisopropiletilamina (465,2 mg, 3,6 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido 4–(4–amino–1–metil–1H–pirazol–5–il)butanoico (220 mg, 1,2 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (548,2 mg, 1,44 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (160 mg, 80,8%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 166,2 $[M+H]^+$, 0,751 min.

Etapa 5: Preparación de 1,4–dimetil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (1H,4H,6H)–ona

Yodometano (150,5 mg, 1,06 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (1H,4H,6H)–ona (160 mg, 0,96 mmol) e hidruro de sodio (60%) (42,4 mg, 1,06 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL) con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó bi agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 3/1) para obtener el compuesto del título (140 mg, 81,5%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 180,2 $[M+H]^+$, 0,816 min.

Etapa 6: Preparación de 6–yodo–1,4–dimetil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (1H,4H,6H)–ona

N^1,N^1,N^2,N^2–tetrametiletan–1,2–diamina (271,4 mg, 2,34 mmol) se añadió a una solución agitada de 1,4–dimetil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (1H,4H,6H)–ona (140 mg, 0,78 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 ^oC seguido por adición de yodotrimetilsilano (468 mg, 2,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ^oC. Después de añadir yodo (137,2 mg, 0,54 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a 0 ^oC y se neutralizó con tiosulfato de sodio acuoso (5%, 15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (214 mg crudo) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método C): m/z = 306,0 $[M+H]^+$, 0,953 min.

Etapa 7: Preparación de 6–amino–1,4–dimetil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (1H,4H,6H)–ona

A una solución de 6–yodo–1,4–dimetil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (1H,4H,6H)–ona (214 mg, 0,70 mmol) en N,N–dimetilformamida (4 mL) se añadió azida de sodio (136,9 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (2 mL) y trifenilfosfina (551,8 mg, 2,1 mmol) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (100 mg, 73,6%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 195,1 $[M+H]^+$, 0,386 min.

Etapa 8: Preparación de 5–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: columna: X bridge Prep C_18, 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN (20% al 80% durante 12 min); detector, UV 220 & 254 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método C): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 1,290 min.

Etapa 9: Preparación de (R)–5–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y (S)–5–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

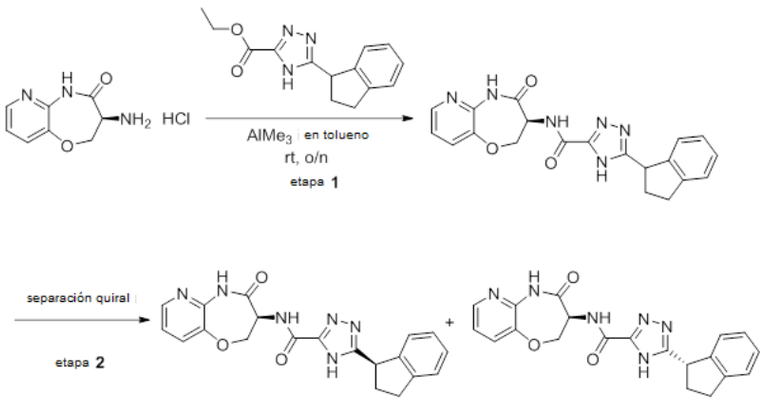
El racemato de 5–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (50 mg, 0,13 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5 µm ;fase móvil A: Hex, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo:

15 mL/min; gradiente: 60% de B al 60% de B durante 21 min; 220/254 nm; RT1: 12,12 min; RT2: 18,44 min.

Ejemplo 101A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 7,51 (s, 1H), 7,34–7,22 (m, 5H), 4,60 (dd, *J* = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,20–3,11 (m, 1H), 2,99–2,91 (m, 1H), 2,48–2,41 (m, 1H), 2,25–2,14 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 380,1 $[M+H]^+$, 2,240 min.

Ejemplo 101B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 7,51 (s, 1H), 7,35–7,22 (m, 5H), 4,60 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,20–3,11 (m, 1H), 2,99–2,91 (m, 1H), 2,49–2,41 (m, 1H), 2,25–2,14 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 1,471 min.

Ejemplo 102A & 102B: 5–((R)–2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–((S)–2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido [3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C$_{18}$ OBD Prep, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 36% de B durante 7 min; 254 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método D): m/z = 391,1 $[M+H]^+$, 1,593 min.

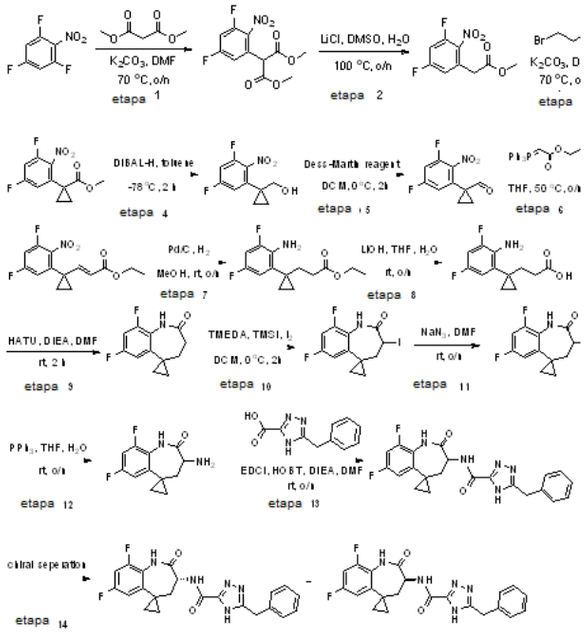
Etapa 2: Preparación de 5–((R)–2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–((S)–2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El racemato de 5–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–N–((S)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (10 mg) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex:DCM 4,5:1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 17,5 min; 220/254 nm; RT1: 10,95 min; RT2: 15,02 min para obtener los compuestos del título.

Ejemplo 102A (Primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,14–8,13 (m, 1H), 7,57–7,55 (m, 1H), 7,33–7,31 (m, 1H), 7,31–7,10 (m, 3H), 7,09–7,07 (m, 1H), 5,04–4,91 (m, 1H), 4,69–4,61 (m, 2H), 4,47–4,42 (m, 1H), 3,18–3,15 (m, 1H), 3,07–3,03 (m, 1H), 2,65–2,63 (m, 1H), 2,44–2,39 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 391,3 $[M+H]^+$, 1,133 min.

Ejemplo 102B (Segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,14–8,13 (m, 1H), 7,57–7,55 (m, 1H), 7,33–7,31 (m, 1H), 7,31–7,10 (m, 3H), 7,09–7,07 (m, 1H), 5,04–4,91 (m, 1H), 4,69–4,61 (m, 2H), 4,47–4,42 (m, 1H), 3,18–3,15 (m, 1H), 3,07–3,03 (m, 1H), 2,65–2,63 (m, 1H), 2,44–2,39 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 391,3 $[M+H]^+$, 1,135 min.

Ejemplo 103A y 103B: (R)–5–bencil–N–(7,9–difluoro–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y (S)–5–bencil–N–(7,9–difluoro–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de dimetil 2–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)malonato

Dimetil malonato (15 g, 114 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 1,3,5–trifluoro–2–nitrobenceno (10 g, 56 mmol) y carbonato de potasio (23 g, 168 mmol) en N,N–dimetilformamida (150 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70 °C y se neutralizó por adición de agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/8) para obtener el compuesto del título (15 g, 92%) en forma de aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 290,0 $[M+H]^+$, 1,235 min.

Etapa 2: Preparación de metil 2–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)acetato

Una solución de cloruro de litio (6,3 g, 150 mmol) en agua (20 mL) se añadió a una solución de dimetil 2–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)malonato (15 g, 52 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C

y se neutralizó por adición de agua (250 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (11 g crudo) en forma de un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 3: Preparación de metil 1–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)ciclopropancarboxilato

1,2–Dibromoetano (13 g, 70 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de metil 2–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)acetato (11 g, 48 mmol) y carbonato de potasio (20 g, 145 mmol) en N,N–dimetilformamida (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70 ºC y se neutralizó por adición de agua (250 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/8) para obtener el compuesto del título (1,1 g, 9%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 258,1 $[M+H]^+$, 1,291 min.

Etapa 4: Preparación de (1–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)ciclopropil)metanol

Una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1 M, 9,4 mL, 9,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de metil 1–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)ciclopropancarboxilato (1,1 g, 4,3 mmol) en tolueno (30 mL) a –78 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a –78 ºC durante 2 horas, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/6) para obtener el compuesto del título (0,92 g, 94%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 230,1 $[M+H]^+$, 1,192 min.

Etapa 5: Preparación de 1–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)ciclopropancarbaldehído

Peryodinano de Dess–Martin (3,4 g, 8 mmol) se añadió a una solución agitada de (1–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)ciclopropil)metanol (0,92 g, 4 mmol) en diclorometano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas, se

neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/6) para obtener el compuesto del título (0,85 mg, 92%) en forma de aceite amarillo.

Etapa 6: Preparación de (E)–etil 3–(1–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)ciclopropil)acrilato

Etil (trifenilfosforanilidan)acetato (1,5 g, 4,3 mmol) se añadió a una solución agitada de 1–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)ciclopropancarbaldehído (800 mg, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 ^{o}C, se neutralizó por adición de agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/8) para obtener el compuesto del título (0,64 g, 61%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 298,0 $[M+H]^+$, 1,382 min.

Etapa 7: Preparación de etil 3–(1–(2–amino–3,5–difluorofenil)ciclopropil)propanoato

(*E*)–etil 3–(1–(3,5–difluoro–2–nitrofenil)ciclopropil)acrilato (640 mg, 2,2 mmol) en metanol (30 mL) se hidrogenó en presencia de paladio sobre carbón (10%, 65 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (400 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 270,1 $[M+H]^+$, 1,361 min.

Etapa 8: Preparación de ácido 3–(1–(2–amino–3,5–difluorofenil)ciclopropil)propanoico

Hidróxido de litio (180 mg, 7,5 mmol) se añadió a una solución de etil 3–(1–(2–amino–3,5–difluorofenil)ciclopropil)propanoato (400 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, la solución resultante se ajustó a pH = 7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50

mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (320 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z =242,1 $[M+H]^+$, 1,143 min.

Etapa 9: Preparación de 7,9–difluoro–3,4–dihidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–2(1H)–ona

N,N–diisopropiletilamina (515 mg, 4,0 mmol) se añadió a una mezcla de 3–(1–(2–amino–3,5–difluorofenil)ciclopropil)propanoico (320 mg, 1,3 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (608 mg, 1,6 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó por adición de agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/6) para obtener el compuesto del título (270 mg, 91%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 224,1 $[M+H]^+$, 1,303 min.

Etapa 10: Preparación de 7,9–difluoro–3–yodo–3,4–dihidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–2(1H)–ona

N,N,N',N'–tetrametiletilendiamina (418 mg, 3,6 mmol) se añadió a una solución de 7,9–difluoro–3,4–dihidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–2(1H)–ona (270 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0 ^oC seguido por adición de yodotrimetilsilano (720 mg, 3,6 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 ^oC y luego yodo (457 mg, 1,8 mmol) se añadió a la mezcla. Después de agitar durante 1 hora más a 0 ^oC, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (410 mg crudo) en forma de aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 350,1 $[M+H]^+$, 1,262 min.

Etapa 11: Preparación de 3–azido–7,9–difluoro–3,4–dihidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–2(1H)–ona

Azida sódica (117 mg, 1,8 mmol) se añadió a una solución de 7,9–difluoro–3–yodo–3,4–dihidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–2(1H)–ona (410 mg, 1,2 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se neutralizó por adición de agua (40 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (260 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 265,1 $[M+H]^+$, 0,875 min.

Etapa 12: Preparación de 3–amino–7,9–difluoro–3,4–dihidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–2(1H)–ona

Trifenilfosfina (393 mg, 1,5 mmol) se añadió a una solución de 3–azido–7,9–difluoro–3,4–dihidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–2(1H)–ona (260 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 5/1) para obtener el compuesto del título (210 mg, 90%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 239,1 $[M+H]^+$, 0,814 min.

Etapa 13: Preparación de 5–bencil–N–(7,9–difluoro–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_18 OBD 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título (30 mg, 26%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método O): m/z = 423,9 $[M+H]^+$, 1,204 min.

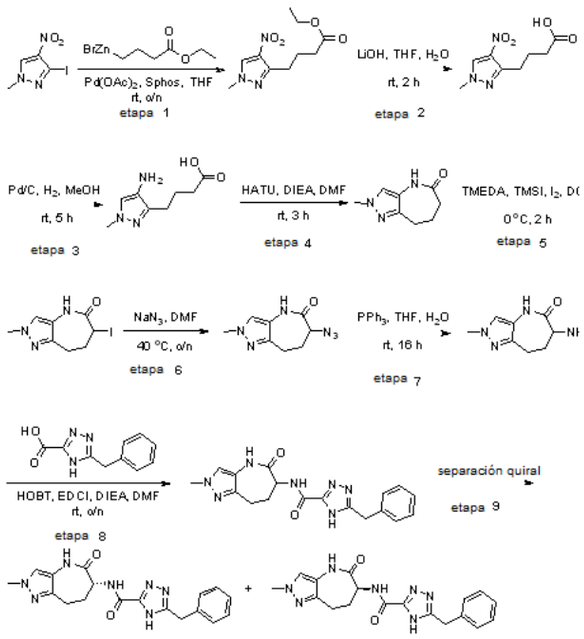
Etapa 14: Preparación de (R)–5–bencil–N–(7,9–difluoro–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b] azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 103A) y (S)–5–bencil–N–(7,9–difluoro–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b]azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 103B)

El racemato de 5–bencil–N–(7,9–difluoro–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidroespiro[benzo[b] azepin–5,1'–ciclopropan]–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexanos, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 55% de B al 55% de B durante 27 min; UV 220 & 254 nm; Rt1: 13,94 min; Rt2: 21,44 min para obtener los dos compuestos del título.

Ejemplo 103A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 7,33–7,26 (m, 5H), 7,10–6,99 (m, 2H), 4,72–4,62 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,08–2,99 (m, 1H), 1,63–1,57 (m, 1H), 1,25–1,18 (m, 1H), 1,07–1,01 (m, 1H), 0,85–0,77 (m, 1H), 0,59–0,52 (m, 1H). LC–MS (Método O): m/z = 423,9 $[M+H]^+$, 1,204 min.

Ejemplo 103B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 7,36–7,23 (m, 5H), 7,07–6,98 (m, 2H), 4,73–4,64 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,07–2,96 (m, 1H), 1,68–1,53 (m, 1H), 1,25–1,18 (m, 1H), 1,06–0,99 (m, 1H), 0,84–0,77 (m, 1H), 0,59–0,52 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 424,2 $[M+H]^+$, 2,031 min.

Ejemplo 104A y 104B: (R)–5–bencil–N–(2–metil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y (S)–5–bencil–N–(2–metil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 4–(1–metil–4–nitro–1H–pirazol–3–il)butanoato

Una solución de bromuro de (4–etoxi–4–oxobutil)zinc(II) en tetrahidrofurano (0,5 M, 41,5 mL, 20,7 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3–yodo–1–metil–4–nitro–1H–pirazol (4,32 g, 17,1 mmol) y diciclohexil(2',6'–dimetoxibifenil–2–il)fosfina (864 mg, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, seguido por adición de una mezcla de paladio diacetato (432 mg, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/99) para obtener el compuesto del título (1,7 g, 41,3%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 242,1 $[M+H]^+$, 0,852 min.

Etapa 2: Preparación de ácido 4–(1–metil–4–nitro–1H–pirazol–3–il)butanoico

Hidróxido de litio (339 mg, 14,1 mmol) se añadió a una mezcla de etil 4–(1–metil–4–nitro–1H–pirazol–3–il)butanoato (1,7 g, 7,05 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, el valor

del pH de la solución se ajustó a 6–7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (1,2 g crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 213,9 $[M+H]^+$, 0,617 min.

Etapa 3: Preparación de ácido 4–(4–amino–1–metil–1H–pirazol–3–il)butanoico

Una solución de ácido 4–(1–metil–4–nitro–1H–pirazol–3–il)butanoico (1,2 g, 5,61 mmol) en metanol (20 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 120 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1 g crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 184,1 $[M+H]^+$, 0,304 min.

Etapa 4: Preparación de 2–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona

N,N–diisopropiletilamina (2,2 g, 17,05 mmol) se añadió a una mezcla agitada de ácido 4–(4–amino–1–metil–1H–pirazol–3–il)butanoico (1,0 g, 5,46 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (2,5 g, 6,58 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (560 mg, 62,1%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 166,2 $[M+H]^+$, 0,331 min.

Etapa 5: Preparación de 6–yodo–2–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona

N^1,N^1,N^2,N^2–tetrametiletan–1,2–diamina (1,01 g, 8,73 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 2–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona

(0,48 g, 2,91 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0 ºC seguido por adición de yodotrimetilsilano (1,16 g, 5,82 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ºC. Yodo (1,11 g, 4,37 mmol) se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a 0 ºC y se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 20 mL). La solución resultante se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (550 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 291,9 $[M+H]^+$, 0,522 min.

Etapa 6: Preparación de 6–azido–2–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona

Azida sódica (246 mg, 3,78 mmol) se añadió a una solución de 6–yodo–2–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona (550 mg, 1,89 mmol) en N,N–dimetilformamida (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40 ºC, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (480 mg crudo) as a brown solid, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método I): m/z = 207,0 $[M+H]^+$, 0,481 min.

Step7: Preparación de 6–amino–2–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona

Trifenilfosfina (1,5 g, 7,28 mmol) se añadió a una solución de 6–azido–2–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona (0,48 g, 2,18 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 3/97) para obtener el compuesto del título (300 mg, 70,9%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método R): m/z = 181,3 $[M+H]^+$, 0,655 min.

Etapa 8: Preparación de 5–bencil–N–(2–metil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 5% de B al 47% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,22 min para obtener el compuesto del título (50 mg, 26,8%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método Y): m/z = 366,0 $[M+H]^+$, 0,779 min.

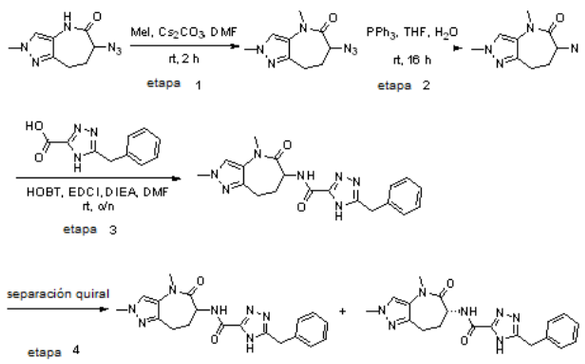
Etapa 9: Preparación de (R)–5–bencil–N–(2–metil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 104A) y (S)–5–bencil–N–(2–metil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 104B)

El racemato de 5–bencil–N–(2–metil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (50 mg, 0,13 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: i–PrOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 21 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 9,68 min; Rt2: 14,84 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 104A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,37 (br. s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,39 (br. s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34–7,22 (m, 5H), 4,40–4,35 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,90–2,81 (m, 2H), 2,26–2,20 (m, 1H), 2,11–1,97 (m, 1H). LC–MS (Método X): m/z = 366,2 $[M+H]^+$, 2,165 min.

Ejemplo 104B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,37 (br. s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,39 (br. s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34–7,22 (m, 5H), 4,40–4,35 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,89–2,84 (m, 2H), 2,25–2,21 (m, 1H), 2,11–1,97 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 366,3 $[M+H]^+$, 0,858 min.

Ejemplo 105A y 105B: (S)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y (R)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 6–azido–2,4–dimetil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona

Yodometano (664 mg, 4,68 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 6–azido–2–metil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona (480 mg, 2,33 mmol) y carbonato de cesio (1,5 g, 4,66 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se neutralizó por adición de agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (480 mg crudo) as a brown solid. LC–MS (Método I): m/z = 221,0$[M+H]^+$, 0,565 min.

Etapa 2: Preparación de 6–amino–2,4–dimetil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona

Trifenilfosfina (2,44 g, 9,31 mmol) se añadió a una solución de 6–azido–2,4–dimetil–7,8–dihidropirazolo[4,3–b]azepin–5 (2H,4H,6H)–ona (480 mg, 2,18 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna

(metanol/diclorometano, 3/97) para obtener el compuesto del título (300 mg, 71%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 195,0 $[M+H]^+$, 0,168 min.

Etapa 3: Preparación de 5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b] azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 15% de B al 30% de B durante 10 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título (50 mg, 26,8%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método Q): m/z = 380,4 $[M+H]^+$, 0,786 min.

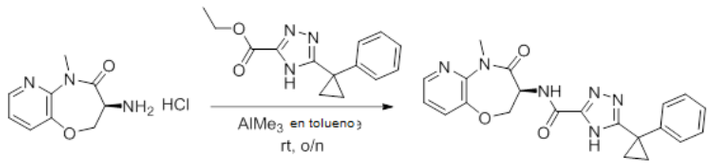
Etapa 4: Preparación de (S)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 105A) y (R)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 105B)

El racemato de 5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (50 mg, 0,13 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano:DCM = 4,5:1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 21 min; UV 220 & 254 nm; Rt1: 8,88 min; Rt2: 16,76 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 105A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,35 (br. s, 1H), 8,32 (br. s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34–7,22 (m, 5H), 4,53–4,45 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,85–2,66 (m, 2H), 2,35–2,31 (m, 1H), 2,30–2,26 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 0,958 min.

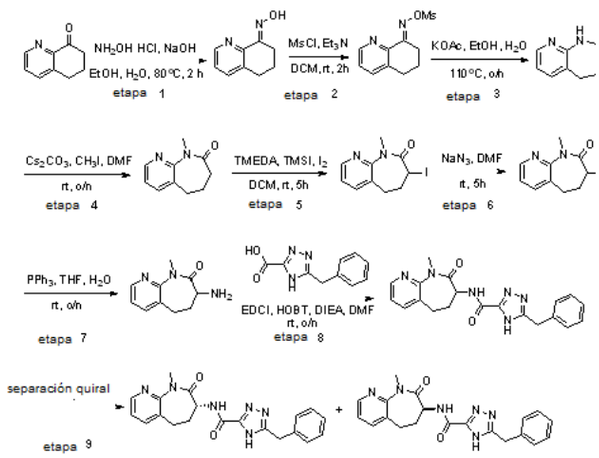
Ejemplo 105B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,29 (br. s, 1H), 8,30 (br. s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34–7,22 (m, 5H), 4,52–4,46 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,85–2,68 (m, 2H), 2,35–2,31 (m, 1H), 2,30–2,27 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 0,953 min.

Ejemplo 106: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico); fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 60% de B durante 7 min; detector, UV 254 & 220 nm; Rt: 5,47 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,11 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,40–7,22 (m, 6H), 4,92–4,66 (m, 2H), 4,56–4,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,52–1,27 (m, 4H). LC–MS (Método O): m/z = 405,0 $[M+H]^+$, 1,126 min.

Ejemplo 107A y 107B: (R)–5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y (S)–5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (E)–6,7–dihidroquinolin–8(5H)–ona oxima

Clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g, 20,3 mmol) se añadió a una solución de 6,7–dihidroquinolin–8(5H)–ona (1,5 g, 10,2 mmol) y hidróxido de sodio (1,2 g, 30,0 mmol) en etanol (20 mL) y agua (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC

durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/20) para obtener el compuesto del título (1,4 g, 86,4%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z =163,1 $[M+H]^+$, 0,362 min.

Etapa 2: Preparación de (E)–6,7–dihidroquinolin–8(5H)–ona O–metilsulfonil oxima

Trietilamina (3,5 g, 30,6 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,74 g, 6,4 mmol) se añadieron a una solución de (*E*)–6,7–dihidroquinolin–8(5H)–ona oxima (1,4 g, 8,64 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, 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, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (1,7 g, 82%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 241,0 $[M+H]^+$, 0,810 min.

Etapa 3: Preparación de 6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona

Acetato de potasio (5 g, 51 mmol) se añadió a una solución de (*E*)–6,7–dihidroquinolin–8(5H)–ona O–metilsulfonil oxima (1,7 g, 7 mmol) en etanol (40 mL) y agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C y 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/5) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 87%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 162,8 $[M+H]^+$, 0,612 min.

Etapa 4: Preparación de 9–metil–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona

Yodometano (1,0 g, 0,70 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona (1,0 g, 0,60 mmol) y carbonato de cesio (3,0 g, 0,92 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se neutralizó por

adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/30) para obtener el compuesto del título (0,97 g, 89,8%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 177,1 $[M+H]^+$, 1,192 min.

Step5: Preparación de 7–yodo–9–metil–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona

N^1,N^1,N^2,N^2–tetrametiletan–1,2–diamina (1,9 g, 16,4 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 9–metil–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona (0,97 g, 5,5 mmol) en diclorometano (100 mL) a 0 ^oC seguido por adición de yodotrimetilsilano (3,3 g, 16,5 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ^oC. Después de añadir yodo (4,2 g, 16,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas más a temperatura ambiente antes de neutralizar por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 30 mL). La solución resultante se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/30) para obtener el compuesto del título (1,5 g, 89,8%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 303,0 $[M+H]^+$, 1,350 min.

Etapa 6: Preparación de 7–azido–9–metil–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona

Azida sódica (650 mg, 10,0 mmol) se añadió a una solución de 7–yodo–9–metil–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona (1,5 g, 4,9 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (900 mg, 84%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 218,2 $[M+H]^+$, 0,586 min.

Etapa 7: Preparación de 7–amino–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona

Trifenilfosfina (1,6 g, 6,1 mmol) se añadió a una solución de 7–azido–9–metil–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona (0,9 g, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (0,65 g, 82%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 192,1 $[M+H]^+$, 0,386 min.

Etapa 8: Preparación de 5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

N,N–diisopropiletilamina (201,2 mg, 1,56 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (104,6 mg, 0,52 mmol), 7–amino–9–metil–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona (100 mg, 0,52 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil))–N'–etilcarbodiimida (119,6 mg, 0,62 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (84,2 mg, 0,62 mmol) en N,N–dimetilformamida (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 10% de B al 35% de B durante 11 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 10 min para obtener el compuesto del título (50 mg, 25%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 377,2 $[M+H]^+$, 1,551 min.

Etapa 9: Preparación de (R)–5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 107A) y (S)–5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 107B)

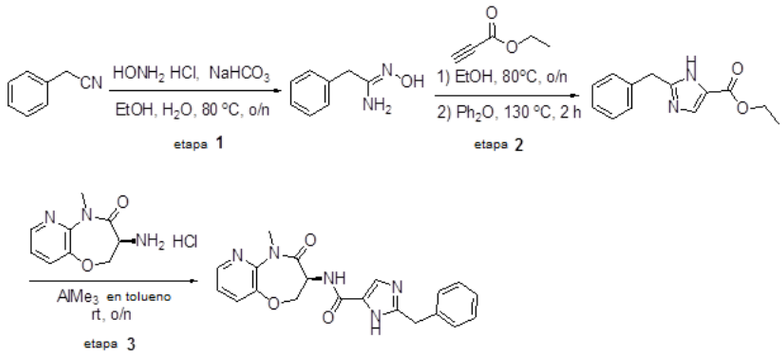
El racemato de 5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (50 mg, 0,14 mmol) se

separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ID–2, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: MeOH:EtOH=1:1; tasa de flujo: 17 mL/min; gradiente: 60% de B al 60% de B durante 23 min; UV 220 & 254 nm; Rt1: 8,53 min; Rt2: 18,27 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 107A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,35 (br. s, 1H), 8,52–8,42 (m, 2H), 7,82–7,79 (m, 1H), 7,34–7,21 (m, 6H), 4,35–4,26 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,75–2,62 (m, 2H), 2,41–2,16 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 377,2 $[M+H]^+$, 1,551 min.

Ejemplo 107B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,35 (br. s, 1H), 8,45–8,41 (m, 2H), 7,83–7,79 (m, 1H), 7,35–7,15 (m, 6H), 4,35–4,23 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,75–2,61 (m, 2H), 2,50–2,20 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 377,2 $[M+H]^+$, 1,546 min.

Ejemplo 108: (S)–2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4] oxazepin–3–il)–1H–imidazol–5–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (Z)–N'–hidroxi–2–fenilacetimidamida

Bicarbonato de sodio (1,44 g, 17,1 mmol) se añadió a una mezcla de 2–fenilacetonitrilo (1,0 g, 8,54 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,19 g, 17,1 mmol) en etanol (15 mL) y agua (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 5/95) para obtener el compuesto del título (1,15 g, 90%) en forma de un sólido blanco. MS (Método I): m/z = 151,1 $[M+H]^+$, 0,194 min.

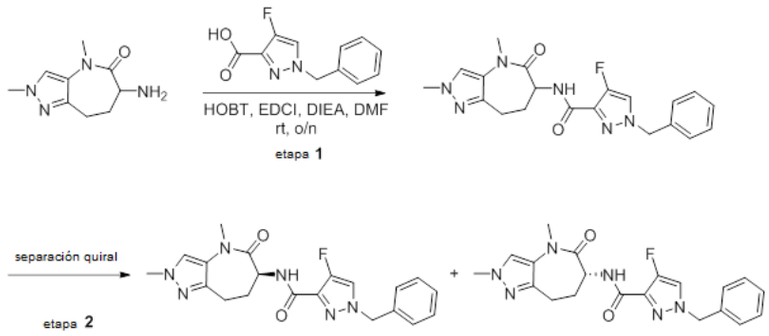
Etapa 2: Preparación de etil 2–bencil–1H–imidazol–5–carboxilato

Una mezcla de reacción de (*Z*)–N'–hidroxi–2–fenilacetimidamida (1,0 g, 6,67 mmol) y etil propiolato (1,96 g, 20 mmol) en etanol (20 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Difeniléter (50 mL) se añadió a la mezcla y se agitó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/99) para obtener el compuesto del título (650 mg, 43%) as a grai solid. LC–MS (Método L): m/z = 231,1 $[M+H]^+$, 1,197 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–2–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–imidazol–5–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 45% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 12,41 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,38–7,17 (m, 6H), 4,90–4,76 (m, 1H), 4,64 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,54–4,45 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método O): m/z = 378,0 $[M+H]^+$, 1,047 min.

Ejemplo 109A y 109B: (S)–1–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida y (R)–1–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título (80 mg, 55,6%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método Q): m/z = 397,4 $[M+H]^+$, 1,115 min.

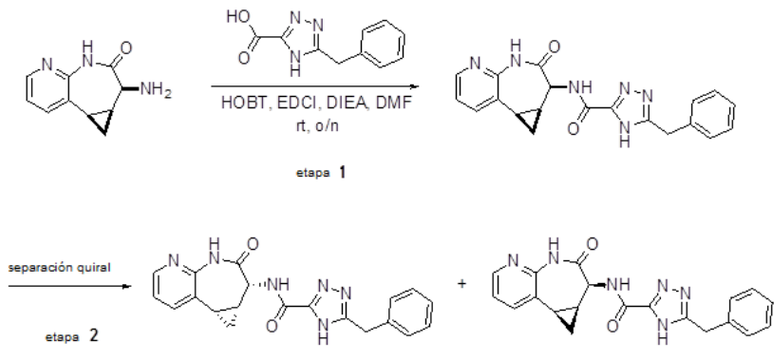
Etapa 2: Preparación de (S)–1–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (ejemplo 109A) y (R)–1–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (ejemplo 109B).

El racemato de 1–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–2,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (80 mg, 0,20 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Lux 5u Cellulose–3, AXIA empaquetada, 2,12 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 40% de B durante 15 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 9,89 min; Rt2: 12,58 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 109A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,13 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40–7,31 (m, 3H), 7,31–7,28 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,50–4,44 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,84–2,77 (m, 1H), 2,75–2,67 (m, 1H), 2,33–2,24 (m, 1H), 2,16–2,04 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 397,2 $[M+H]^+$, 1,155 min.

Ejemplo 109B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,13 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40–7,31 (m, 3H), 7,31–7,26 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,51–4,42 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,87–2,63 (m, 2H), 2,35–2,21 (m, 1H), 2,18–2,03 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 397,2 $[M+H]^+$, 1,154 min.

Ejemplo 110A y 110B: 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 5–bencil–N–(cis–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (20 mg, 26,7%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 375,2 $[M+H]^+$, 1,007 min.

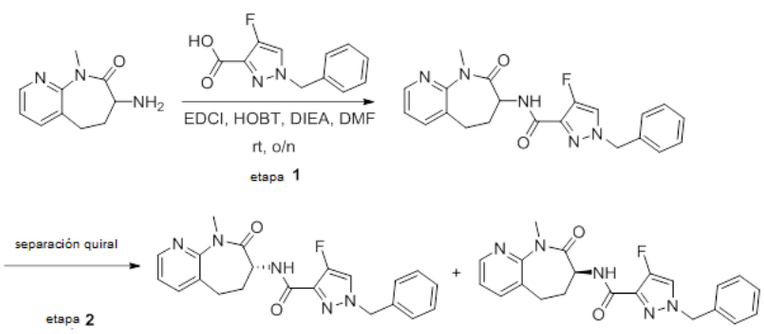
Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopro–pa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 110A) y 5–ben–zil–N–((1aS,2S,8bR)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 110B)

El racemato de 5–bencil–N–(cis–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (20 mg, 0,053 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 30% de B durante 20 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 12,8 min; Rt2: 16,08 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 110A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,24 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,38–7,16 (m, 6H), 4,84 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,25–2,21 (m, 1H), 2,15–2,09 (m, 1H), 1,62–1,57 (m, 1H), 1,16–1,12 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 375,2 $[M+H]^+$, 1,007 min.

Ejemplo 110B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,23 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,39–7,13 (m, 6H), 4,84 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,19–2,09 (m, 2H), 1,64–1,55 (m, 1H), 1,17–1,10 (m, 1H). LC–MS (Método F): m/z = 374,9 $[M+H]^+$, 0,919 min.

Ejemplo 111A y 111B: (R)–1–bencil–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida y (S)–1–bencil–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1 Preparación de 1–bencil–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

N,N–diisopropiletilamina (201,2 mg, 1,56 mmol) se añadió a una mezcla de 1–bencil–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxílico (104,6 mg, 0,52 mmol), 7–amino–9–metil–6,7–dihidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–8(9H)–ona (100 mg, 0,52 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil))–N'–etilcarbodiimida (119,6 mg, 0,62 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (84,2 mg, 0,62 mmol) en N,N–dimetilformamida (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep $C_1$8 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20

mL/min; gradiente: 35% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 5,6 min para obtener el compuesto del título (32 mg, 25,4%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 394,2[M+H]$^+$, 1,571 min.

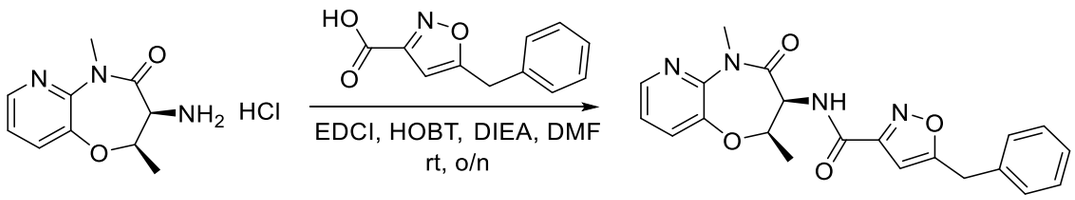
Etapa 2: Preparación de (R)–1–bencil–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (ejemplo 111A) y (S)–1–bencil–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (ejemplo 111B)

El racemato de 1–bencil–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (32 mg, 0,081 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 30% de B durante 15 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 11,47 min; Rt2: 13,24 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 111A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,42–8,40 (m, 1H), 8,10–8,02 (m, 2H), 7,80–7,77 (m, 1H), 7,39–7,24 (m, 6H), 5,31 (s, 2H), 4,32–4,23 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,78–2,60 (m, 2H), 2,38–2,25 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 394,2 [M+H]$^+$, 1,571 min.

Ejemplo 111B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,42–8,40 (m, 1H), 8,10–8,02 (m, 2H), 7,80–7,77 (m, 1H), 7,39–7,24 (m, 6H), 5,31 (s, 2H), 4,32–4,23 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,72–2,66 (m, 2H), 2,39–2,26 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 394,2 [M+H]$^+$, 1,570 min.

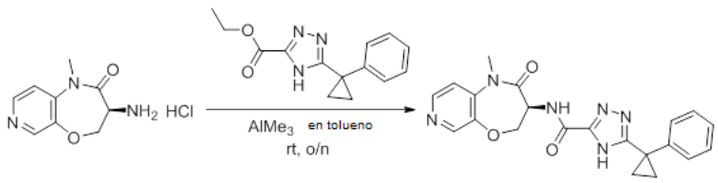
Ejemplo 112: 5–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C$_{18}$ OBD Prep, 5 µm, 19 × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 60%

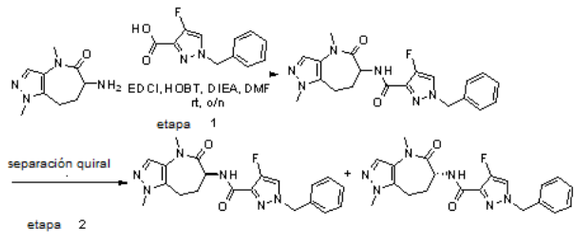
de B en 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,35 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,39–7,23 (m, 6H), 6,61 (s, 1H), 4,99–4,87 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LC–MS (Método X): m/z = 393,2 $[M+H]^+$, 3,187 min.

Ejemplo 113: (S)–N–(1–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidropirido[3,4–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,05% TFA), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 10% de B al 40% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,11 (s, 1H), 8,91–8,36 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 4,94–4,82 (m, 1H), 4,82–4,70 (m, 1H), 4,51 (dd, *J* = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,59–1,20 (m, 4H). LC–MS (Método O): m/z = 405,0 $[M+H]^+$, 1,127 min.

Ejemplo 114A y 114B: (S)–1–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida y (R)–1–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Phenyl OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L

NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título (50 mg, 48,6%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 397,2 $[M+H]^+$, 1,512 min.

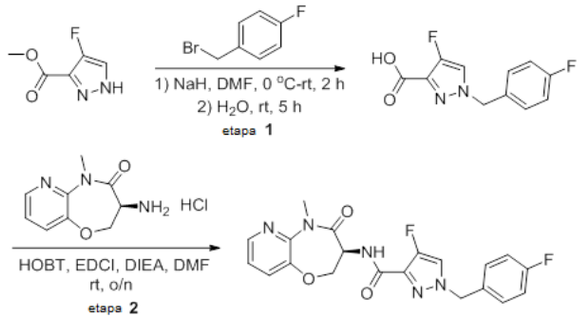
Etapa 2: Preparación de (S)–1–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (ejemplo 114A) y (R)–1–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (ejemplo 114B).

El racemato de 1–bencil–N–(1,4–dimetil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (50 mg, 0,13 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 18 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 12,54 min; Rt2: 15,41 min. para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 114A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41–7,27 (m, 5H), 5,34 (s, 2H), 4,43–4,37 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,06–2,96 (m, 1H), 2,91–2,84 (m, 1H), 2,30–2,23 (m, 1H), 2,10–1,99 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 397,1 $[M+H]^+$, 1,500 min.

Ejemplo 114B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41–7,26 (m, 5H), 5,34 (s, 2H), 4,43–4,37 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,06–2,96 (m, 1H), 2,91–2,83 (m, 1H), 2,30–2,22 (m, 1H), 2,10–1,99 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 397,1 $[M+H]^+$, 1,514 min.

Ejemplo 115: (S)–4–fluoro–1–(4–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido 4–fluoro–1–(4–fluorobencil)–1H–pirazol–3–carboxílico

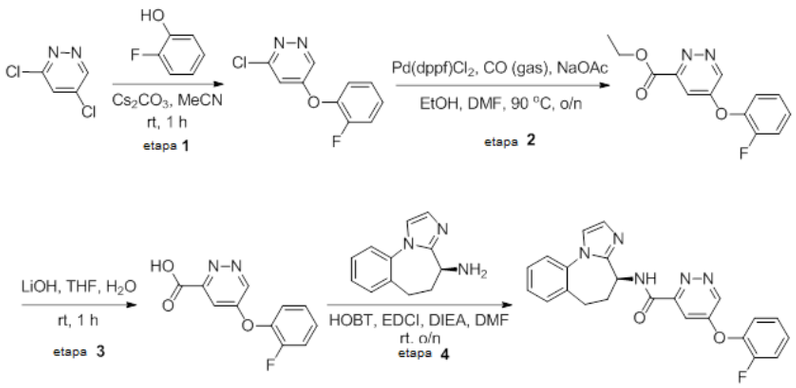
Hidruro de sodio (60%, 152 mg, 3,8 mmol) se añadió a una solución de metil 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato (200 mg, 1,27 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas seguido por adición de 1–(bromometil)–4–fluorobenceno (264 mg, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 1,5 horas y se neutralizó bi adición de agua (20 mL). La solución resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 60% de B durante 9 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título (100 mg, 33,2%). LC–MS (Método S): m/z = 239,2 $[M+H]^+$, 1,093 min.

Etapa 2: Preparación de (S)–4–fluoro–1–(4–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55%

de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,32 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,37–8,35 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,71–7,69 (m, 1H), 7,36–7,32 (m, 3H), 7,25–7,20 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,87–4,81 (m, 1H), 4,70–4,65 (m, 1H), 4,52–4,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). LC–MS (Método X): m/z = 414,2 $[M+H]^+$, 2,606 min.

Ejemplo 116: (S)–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f]imidazo[1,2–a]azepin–4–il)–5–(2–fluorofenoxi)piridazin–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 3–cloro–5–(2–fluorofenoxi)piridazina

2–Fluorofenol (2 g, 17,8 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 3,5–dicloropiridazina (3,17 g, 21,4 mmol) y carbonato de cesio (8,7 g, 26,9 mmol) en acetonitrilo (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (2,8 g, 70%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método X): m/z = 225,1 $[M+H]^+$, 0,919 min.

Etapa 2: Preparación de etil 5–(2–fluorofenoxi)piridazin–3–carboxilato

Dicloruro de 1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) diclorometano (0,95 g, 1,16 mmol) se añadió a una mezcla de 3–cloro–5–(2–fluorofenoxi)piridazina (2,6 g, 11,6 mmol) y sodio acetato (1,9 g, 23,2 mmol) en etanol (125 mL) y N,N–dimetilformamida (25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (1 MPa). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para

obtener el compuesto del título (2,4 g, 79%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método X): m/z =263,1 $[M+H]^+$, 0,905 min.

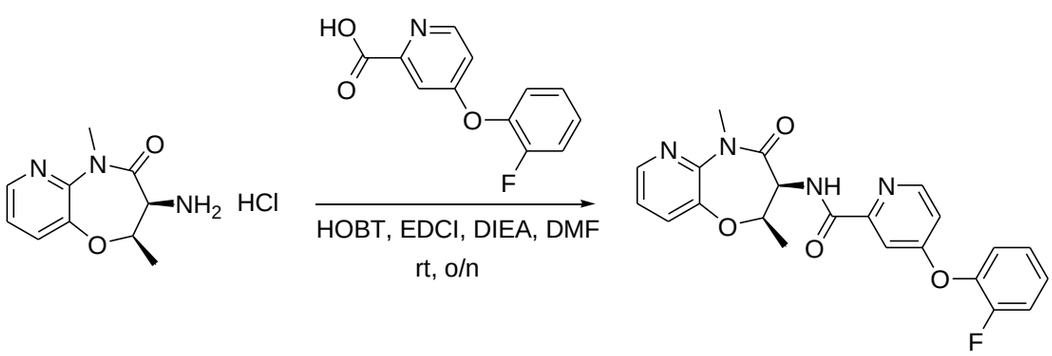
Etapa 3: Preparación de ácido 5–(2–fluorofenoxi)piridazin–3–carboxílico

Hidróxido de litio (48 mg, 2 mmol) se añadió a una solución agitada de etil 5–(2–fluorofenoxi)piridazin–3–carboxilato (131 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (20 mL). El pH de la solución resultante se ajustó a 4 con ácido clorhídrico acuoso (2 N, 5 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método R): m/z = 235,2 $[M+H]^+$, 0,507 min.

Etapa 4: Preparación de (S)–N–(5,6–dihidro–4H–benzo[f]imidazo[1,2–a]azepin–4–il)–5–(2–fluorofenoxi)piridazin–3–carboxamida

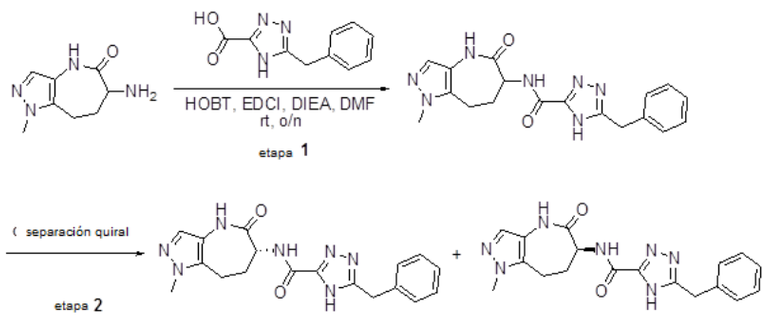
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN, tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 45% de B al 50% de B durante 5 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 9,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51–7,32 (m, 10H), 7,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,11–5,06 (m, 1H), 2,88–2,81 (m, 1H), 2,80–2,71 (m, 1H), 2,66–2,57 (m, 1H), 2,51–2,42 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 416,1 $[M+H]^+$, 1,337 min.

Ejemplo 117: N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–(2–fluorofenoxi)picolinamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 85% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,35 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,54–7,39 (m, 3H), 7,38–7,33 (m, 3H), 7,27–7,29 (m, 1H), 5,02–4,95 (m, 1H), 4,94–4,89 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método Q): m/z = 423,0 $[M+H]^+$, 2,885 min.

Ejemplo 118A & 118B: (R)–5–bencil–N–(1–metil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y (S)–5–bencil–N–(1–metil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 5–bencil–N–(1–metil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b] azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep Phenyl OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 5% de B al 35% de B durante 10 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 9 min para obtener el compuesto del título (50 mg, 38,1%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 366,2 $[M+H]^+$, 1,174 min.

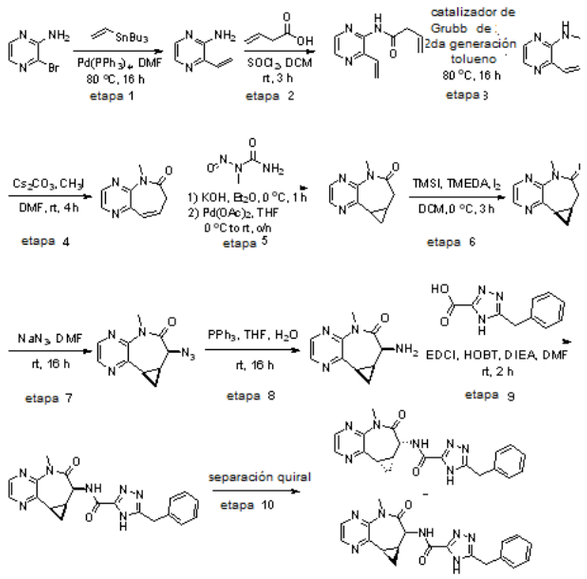
Etapa 2: (R)–5–bencil–N–(1–metil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 118A) y (S)–5–bencil–N–(1–metil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 118B)

El racemato de 5–bencil–N–(1–metil–5–oxo–1,4,5,6,7,8–hexahidropirazolo[4,3–b]azepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (50 mg, 0,14 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 12 min; 254/220 nm; Rt1: 8,84 min; Rt2: 10,81 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 118A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,41–7,29 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 4,41–4,37 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,05–3,00 (m, 2H), 2,34–2,30 (m, 1H), 2,10–2,05 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 366,1 $[M+H]^+$, 1,180 min.

Ejemplo 118B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,35–7,10 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 4,35–4,30 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,00–2,92 (m, 2H), 2,27–2,23 (m, 1H), 2,04–1,98 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 366,1 $[M+H]^+$, 1,177 min.

Ejemplo 119A & 119B: 5–bencil–N–((7R,7aR,8aS)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidro–ciclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–bencil–N– ((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 3–vinilpirazin–2–amina

A una solución de 3–bromopirazin–2–amina (10 g, 57 mmol) en N,N–dimetilformamida (50 mL) se añadió tributil(etenil)stannano (20 g, 63 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,7 g, 2,3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 ^{o}C, se neutralizó por adición de agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 3/97) para obtener el compuesto del título (6,0 g, 86%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 122,1 $[M+H]^+$, 0,658 min.

Etapa 2: Preparación de N–(3–vinilpirazin–2–il)but–3–enamida

Cloruro de tionilo (9,3 g, 46,5 mmol) se añadió a una solución de ácido but–3–enoico (4,0 g, 46,5 mmol) en diclorometano (20 mL) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla resultante se añadió a una solución de trietilamina (11,8 g, 116,6 mmol) y 3–vinilpirazin–2–amina (4,7 g, 38,7 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título (5,7 g, 78%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 190,1 $[M+H]^+$, 0,881 min.

Etapa 3: Preparación de (Z)–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona

[1,3–Bis(2,4,6–trimetilfenil)imidazolidin–2–iliden]dicloro(fenilmetiliden) rutenio triciclohexilfosfina (340 mg, 0,4 mmol) se añadió a una solución de N–(3–vinilpirazin–2–il)but–3–enamida (380 mg, 2 mmol) en tolueno (50 mL). La solución resultante se agitó durante 16 horas a 80 ^{o}C y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 5/1) para obtener el compuesto del título (210 mg, 65%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 162,1 $[M+H]^+$, 0,762 min.

Etapa 4: Preparación de (Z)–5–metil–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona

Yodometano (180 mg, 1,3 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de (*Z*)–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona (210 mg, 1,3 mmol) y carbonato de cesio (1,3 g, 3,9 mmol) en N,N–dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 4/1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 88%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 176,1 $[M+H]^+$, 0,776 min.

Etapa 5: Preparación de 5–metil–7,7a,8,8a–tetrahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin– 6(5H)–ona

A una solución de hidróxido de potasio (4 g, 71,4 mmol) en agua (6 mL) se añadió una solución de 1–metil–1–nitrosourea (2,1 g, 20 mmol) en éter (30 mL) gota a gota a 0 ^oC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 ^oC y luego la fase orgánica se separaron para proporcionar una solución de diazometano (30 mL). A una solución de (*Z*)–5–metil–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona (200 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió la solución de diazometano (30 mL) gota a gota, seguido por adición de una mezcla de paladio diacetato (25 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) gota a gota a 0 ^oC. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (110 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 190,1 $[M+H]^+$, 0,825 min.

Etapa 6: Preparación de trans–7–yodo–5–metil–7,7a,8,8a–tetrahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b] azepin–6(5H)–ona

A una mezcla de 5–metil–7,7a,8,8a–tetrahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–6(5H)–ona (110 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió N,N,N',N'–tetrametiletilen–diamina (210 mg, 1,8 mmol) seguido por adición de yodotrimetilsilano (360 mg, 1,8 mmol) a 0 ^oC. Después de agitar durante 2 horas a 0 ^oC, yodo (230 mg, 0,9 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 1

hora a 0 ºC, se neutralizó con tiosulfato de sodio acuoso (5%, 40 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (132 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 316,1 $[M+H]^+$, 0,840 min.

Etapa 7: Preparación de cis–7–azido–5–metil–7,7a,8,8a–tetrahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b] azepin–6(5H)–ona

Azida sódica (39 mg, 0,6 mmol) se añadió a una mezcla de trans–7–yodo–5–metil–7,7a,8,8a–tetrahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–6(5H)–ona (132 mg, 0,4 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 231,1 $[M+H]^+$, 1,036 min.

Etapa 8: Preparación de cis–7–amino–5–metil–7,7a,8,8a–tetrahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–6(5H)–ona

Trifenilfosfina (102 mg, 0,39 mmol) se añadió a una mezcla de cis–7–azido–5–metil–7,7a,8,8a–tetrahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–6(5H)–ona (60 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/19) para obtener el compuesto del título (40 mg, 75%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 205,1 $[M+H]^+$, 0,406 min.

Etapa 9: Preparación de 5–bencil–N–cis–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

N,N–diisopropiletilamina (93 mg, 0,72 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (51 mg, 0,24 mmol), cis–7–amino–5–metil–7,7a,8,8a–tetrahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–6(5H)–ona (40 mg, 0,20

mmol), N–(3–dimetilamino–propil))–N'–etilcarbodiimida clorhidrato (46 mg, 0,24 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (32 mg, 0,24 mmol) en N,N–dimetilformamida (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_18 OBD 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título (20 mg, 26%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 390,2 $[M+H]^+$, 1,386 min.

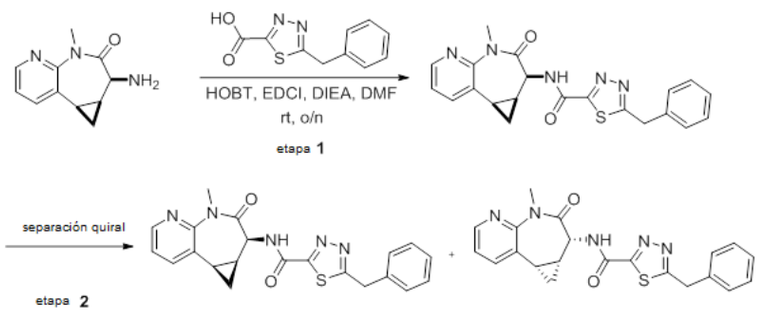
Etapa 10: Preparación de 5–bencil–N–((7R,7aR,8aS)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 119A) y 5–bencil–N–((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (ejemplo 119B)

El racemato de 5–bencil–N–cis–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (20 mg, 0,05 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 55% de B al 55% de B durante 27 min; 220/254 nm; Rt1: 13,94 min; Rt2: 21,44 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 119A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,44–8,40 (m, 2H), 7,36–7,21 (m, 5H), 4,81 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,66–2,58 (m, 1H), 2,29–2,18 (m, 1H), 1,57–1,48 (m, 1H), 1,36–1,25 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 390,1 $[M+H]^+$, 1,389 min.

Ejemplo 119B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,46–8,38 (m, 2H), 7,39–7,21 (m, 5H), 4,81 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,66–2,58 (m, 1H), 2,30–2,22 (m, 1H), 1,57–1,50 (m, 1H), 1,35–1,26 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 390,2 $[M+H]^+$, 1,384 min.

Ejemplo 120A y 120B: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida y 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa–[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 5–bencil–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d] pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_18 OBD 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,32 min para obtener el compuesto del título (20 mg, 32,9%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método I): m/z = 406,2 $[M+H]^+$, 1,001 min.

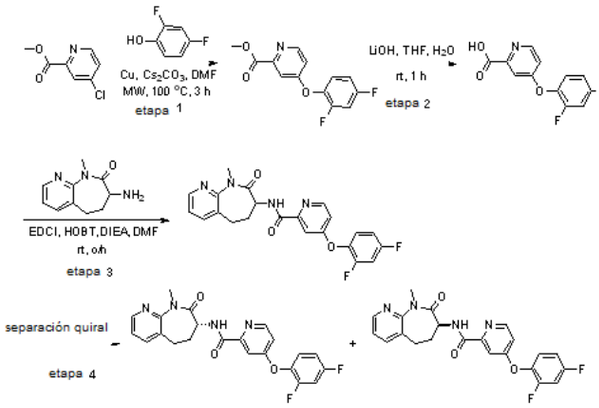
Etapa 2: Preparación de 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidroci– clopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida (ejemplo 120A) y 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa–[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida (ejemplo 120B)

El racemato de 5–bencil–N–(cis–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]–pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida (20 mg, 0,049 mmol) se separaron por separación quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Lux Cellulose–4, 0,46 × 5 cm, 3 µm; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 1,0 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 4,09 min; Rt2: 6,43 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 120A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,38 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,41–7,26 (m, 6H), 4,64 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33–2,25 (m, 1H), 2,15–2,06 (m, 1H), 1,34–1,28 (m, 1H), 1,21–1,12 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 406,1 $[M+H]^+$, 1,703 min.

Ejemplo 120B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,36 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,38–7,24 (m, 6H), 4,62 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,29–2,24 (m, 1H), 2,12–2,06 (m, 1H), 1,32–1,26 (m, 1H), 1,22–1,14 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 406,1 $[M+H]^+$, 2,915 min.

Ejemplo 121A & 121B: (R)–4–(2,4–difluorofenoxi)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)picolinamida y (S)–4–(2,4–difluorofenoxi)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)picolinamida



Etapa 1: Preparación de metil 4–(2,4–difluorofenoxi)picolinato

A un tubo sellado se añadieron metil 4–cloropicolinato (1 g, 5,85 mmol), 2,4–difluorofenol (1,14 g, 8,77 mmol), carbonato de cesio (5,7 g, 17,5 mmol), cobre en polvo (0,38 g, 5,94 mmol) y N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla resultante se calentó a 100 °C por irradiación de microondas y se agitó durante 3 horas, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,5 g crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método I): m/z = 265,9 $[M+H]^+$, 0,926 min.

Etapa 2: Preparación de ácido 4–(2,4–difluorofenoxi)picolínico

Hidróxido de litio (260 mg, 10,8 mmol) se añadió a una mezcla agitada de metil 4–fenoxipicolinato (500 mg, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, el pH de la solución acuosa se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (200 mg crudo) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método X): m/z = 252,2 $[M+H]^+$, 0,639 min.

Etapa 3: Preparación de 4–(2,4–difluorofenoxi)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)picolinamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 70% de B durante 7 min; 254 & 220 nm; Rt: 5,590 min para obtener el compuesto del título (80 mg, 40,1%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método R): m/z = 425,3 $[M+H]^+$, 1,442 min.

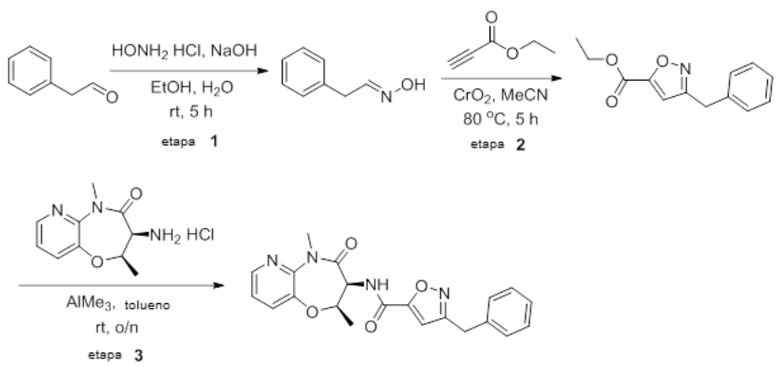
Etapa 4: Preparación de (R)–4–(2,4–difluorofenoxi)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)picolinamida (ejemplo 121A) y (S)–4–(2,4–difluorofenoxi)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)picolinamida (ejemplo 121B)

El racemato de 4–(2,4–difluorofenoxi)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)picolinamida (80 mg, 0,19 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ID–2, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 15 mL/min; gradiente: 55% de B al 55% de B durante 23 min; UV 220 & 254 nm; Rt1: 14,83 min; Rt2: 18,87 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 121A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,44–8,43 (m, 1H), 7,84–7,81 (m, 1H), 7,65–7,48 (m, 2H), 7,36–7,22 (m, 4H), 4,36–4,29 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,81–2,70 (m, 2H), 2,50–2,44 (m, 1H), 2,35–2,21 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 425,25 $[M+H]^+$, 1,432 min.

Ejemplo 121B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,44–8,43 (m, 1H), 7,84–7,81 (m, 1H), 7,61–7,50 (m, 2H), 7,34–7,24 (m, 4H), 4,34–4,31 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,77–2,73 (m, 2H), 2,51–2,50 (m, 1H), 2,31–2,21 (m, 1H). LC–MS (Método X): m/z = 425,25 $[M+H]^+$, 1,437 min.

Ejemplo 122: 3–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b] [1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–5–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (E)–2–fenilacetaldehído oxima

Hidróxido de sodio (1,2 g, 30,0 mmol) se añadió a una mezcla de 2–fenilacetaldehído (1,2 g, 10,0 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g, 20,3 mmol) en etanol (40 mL) y agua (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/20) para obtener el compuesto del título (400 mg, 29,6%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 136,0 $[M+H]^+$, 0,371 min.

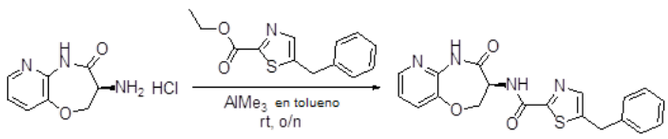
Etapa 2: Preparación de etil 3–bencilisoxazol–5–carboxilato

Etil propiolato (2,7 g, 27,5 mmol) se añadió a una mezcla de (*E*)–2–fenilacetaldehído oxima (400 mg, 2,9 mmol) y cromo oxide (2,5 g, 29,7 mmol) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 5 horas. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/2) para obtener el compuesto del título (200 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 232,0 $[M+H]^+$, 1,200 min.

Etapa 3: Preparación de 3–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b] [1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–5–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 19 × 250 mm 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,34–8,33 (m, 1H), 7,71–7,69 (m, 1H), 7,36–7,24 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 5,03–4,99 (m, 1H), 4,84–4,78 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 393,1 $[M+H]^+$, 1,787 min.

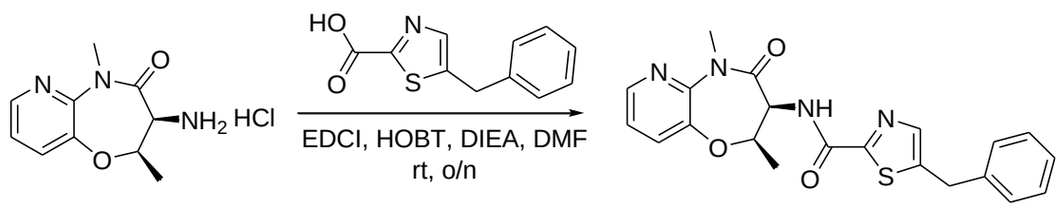
Ejemplo 123: (S)–5–bencil–N–(4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 40% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,41–7,12 (m,

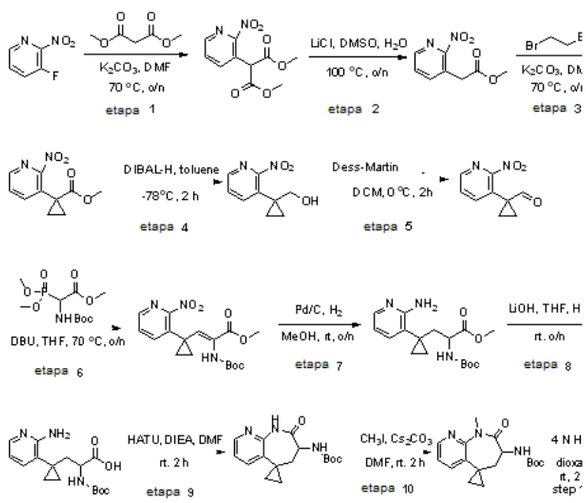
6H), 4,88–4,74 (m, 1H), 4,62–4,41 (m, 2H), 4,28 (s, 2H). LC–MS (Método O): m/z = 381,0 $[M+H]^+$, 1,290 min.

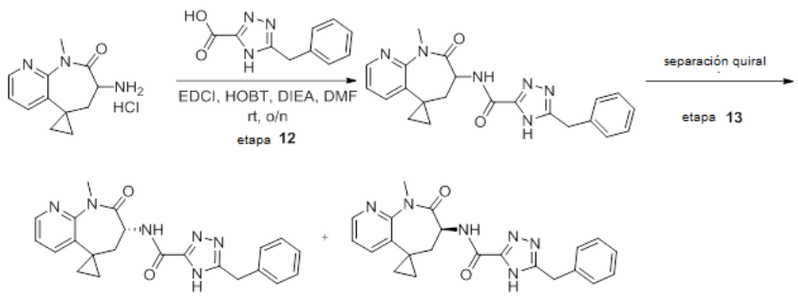
Ejemplo 124: 5–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 60% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título (18,8 mg, 9%) en forma de un semisólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,36–8,30 (m, 1H), 7,76–7,65 (m, 2H), 7,37–7,22 (m, 6H), 5,04–4,96 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 409,2 $[M+H]^+$, 1,638 min.

Ejemplo 125A & 125B: (R)–5–bencil–N–(9'–metil–8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (125A) y (S)–5–bencil–N–(9'–metil–8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (125B)





Etapa 1: Preparación de dimetil 2–(2–nitropiridin–3–il)malonato

Dimetil malonato (14 g, 105,6 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 3–fluoro–2–nitropiridina (10 g, 70,4 mmol) y carbonato de potasio (19,5 g, 140,8 mmol) en N,N–dimetilformamida (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70 ºC, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (18 g, 89,8%) en forma de un aceite marrón. LC–MS (Método R): m/z = 255,1 $[M+H]^+$, 0,762 min.

Etapa 2: Preparación de metil 2–(2–nitropiridin–3–il)acetato

Una solución de cloruro de litio (8 g, 189 mmol) en agua (10 mL) se añadió a una mezcla de dimetil 2–(2–nitropiridin–3–il)malonato (16 g, 63 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante la noche, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (12 g crudo) en forma de un aceite marrón. LC–MS (Método R): m/z = 197,1 $[M+H]^+$, 0,673 min.

Etapa 3: Preparación de metil 1–(2–nitropiridin–3–il)ciclopropancarboxilato

1,2–Dibromoetano (17 g, 91,8 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 3–fluoro–2–nitropiridina (12 g, 61,2 mmol) y carbonato de potasio (25,3 g, 183,6 mmol) en N,N–dimetilformamida (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70 ºC, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (5 g, 36,8%) as a red oilo. LC–MS (Método R): m/z = 223,1 $[M+H]^+$, 0,802 min.

Etapa 4: Preparación de (1–(2–nitropiridin–3–il)ciclopropil)metanol

Una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1 M, 45 mL, 45 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de metil 1–(2–nitropiridin–3–il)ciclopropancarboxilato (5 g, 22,5 mmol) en tolueno (50 mL) a –78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a –78 ºC durante 2 horas, se neutralizó por adición de agua (2 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (3 g, 68,6%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 195,1 $[M+H]^+$, 0,975 min.

Etapa 5: Preparación de 1–(2–nitropiridin–3–il)ciclopropancarbaldehído

Peryodinano de Dess–Martin (13 g, 30,9 mmol) se añadió a una solución agitada de (1–(2–nitropiridin–3–il)ciclopropil)metanol (3 g, 15,5 mmol) en diclorometano (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (2,5 g, 84,2%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 193,0 $[M+H]^+$, 1,002 min.

Etapa 6: Preparación de (Z)–metil 2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–(1–(2–nitropiridin–3–il)ciclopropil)acrilato

1,8–Diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (4 g, 26 mmol) se añadió a una solución agitada de metil 2–{[(ter–butoxi)carbonil]amino}–2–(dimetoxifosforil)acetato (7,7 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 1 hora seguido por adición de una solución de 1–(2–nitropiridin–3–il)ciclopropancarbaldehído (2,5 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70 ºC, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (3 g, 63,5%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 364,0 $[M+H]^+$, 0,860 min.

Etapa 7: Preparación de metil 3–(1–(2–aminopiridin–3–il)ciclopropil)–2–(ter–butoxicarbonil–amino)propanoato

(Z)–metil2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–(1–(2–nitropiridin–3–il)ciclopropil)acrilato (3 g, 8,26 mmol) en metanol (50 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 0,3 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (2,5 g crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 336,1 $[M+H]^+$, 0,926 min.

Etapa 8: Preparación de ácido 3–(1–(2–aminopiridin–3–il)ciclopropil)–2–(ter–butoxicarbonilamino) propanoico

Hidróxido de litio (358 mg, 14,9 mmol) se añadió a una solución de metil 3–(1–(2–aminopiridin–3–il)ciclopropil)–2–(ter–butoxicarbonilamino)propanoato (2,5 g, 7,46 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se ajustó a pH=7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1 g crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método R): m/z =322,1 $[M+H]^+$, 0,580 min.

Etapa 9: Preparación de ter–butil (8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)carbamato

N,N–diisopropiletilamina (1,2 g, 9,34 mmol) se añadió a una mezcla de 3–(1–(2–aminopiridin–3–il)ciclopropil)–2–(ter–butoxicarbonilamino)propanoico (1 g, 3,11 mmol), hexafluorofosfato de 2–(7–aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (1,59 g, 3,73 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición

de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (500 mg, 53%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método R): m/z = 304,0 $[M+H]^+$, 0,842 min.

Etapa 10: Preparación de ter–butil (9'–metil–8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)carbamato

Yodometano (52 mg, 0,36 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de ter–butil(8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)carbamato (110 mg, 0,36 mmol) y carbonato de cesio (119 mg, 0,36 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (110 mg, 95,6%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 218,1 $[M+H–100]^+$, 1,613 min.

Etapa 11: Preparación de 7'–amino–9'–metil–6',7'–dihidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–8'(9'H)–ona clorhidrato

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 M, 10 mL, 40 mmol) se añadió a una solución de ter–butil (9'–metil–8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)carbamato (110 mg, 0,34 mmol) en 1,4–dioxano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (80 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 218,1 $[M+H]^+$, 0,777 min.

Etapa 12: Preparación de 5–bencil–N–(9'–metil–8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro–[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

N,N–diisopropiletilamina (107 mg, 0,828 mmol) se añadió a una mezcla de 5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (62 mg, 0,304 mmol), 7'–amino–9'–metil–

6',7'–dihidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–8'(9'H)–ona clorhidrato (60 mg, 0,276 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil))–N'–etilcarbodiimida (69 mg, 0,359 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (49 mg, 0,359 mmol) en N,N–dimetilformamida (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C_{18} OBD 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método D): m/z = 403,1 $[M+H]^+$, 1,460 min.

Etapa 13: Preparación de (R)–5–bencil–N–(9'–metil–8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y (S)–5–bencil–N–(9'–metil–8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

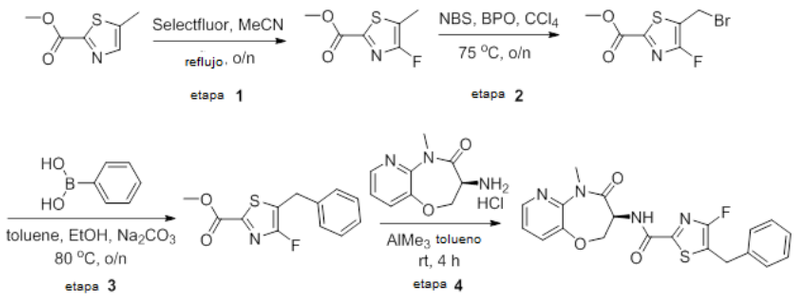
El racemato de 5–bencil–N–(9'–metil–8'–oxo–6',7',8',9'–tetrahidroespiro–[ciclopropan–1,5'–pirido[2,3–b]azepin]–7'–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (60 mg, 0,149 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ID–2, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano/DCM (4,5/1), fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 17 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 22 min; UV 254 & 220 nm; RT 1: 11,72 min; RT 2: 18,02 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 125A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,27 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,34–7,18 (m, 6H), 4,42–4,33 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,73–2,63 (m, 1H), 1,73–1,62 (m, 1H), 1,09–1,05 (m, 1H), 0,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 0,36 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 403,1 $[M+H]^+$, 1,661 min.

Ejemplo 125B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,27 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,35–7,18 (m, 6H), 4,40–4,33 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H),

1,68 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 0,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 0,36 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 403,1 $[M+H]^+$, 1,673 min.

Ejemplo 126: (S)–5–bencil–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de metil 4–fluoro–5–metiltiazol–2–carboxilato

1–Clorometil–4–fluoro–1,4–diazoniabiciclo[2,2,2]octanbis(tetrafluoroborato) (7,0 g, 19,8 mmol) se añadió a una mezcla de metil 4–fluoro–5–metiltiazol–2–carboxilato (1,6 g, 10,2 mmol) en acetonitrilo (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante la noche, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (600 mg, 33,7%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 176,1 $[M+H]^+$, 1,240 min.

Etapa 2: Preparación de metil 5–(bromometil)–4–fluorotiazol–2–carboxilato

Peróxido de benzoílo (10 mg, 0,04 mmol) se añadió a una mezcla de N–bromosuccinimida (650 mg, 3,6 mmol) y metil 4–fluoro–5–metiltiazol–2–carboxilato (600 mg, 3,4 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75 °C. Los sólidos se removieron por filtración. El filtrado se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (20 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo,

1/2) para obtener el compuesto del título (600 mg, 68,9%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método F): m/z = 254 $[M+H]^+$, 1,490 min.

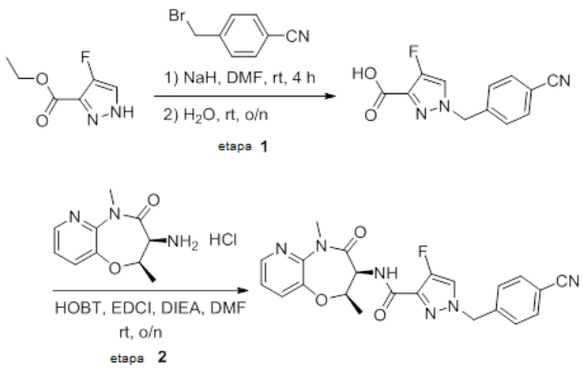
Etapa 3: Preparación de metil 5–bencil–4–fluorotiazol–2–carboxilato

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (147 mg, 0,13 mmol) se añadió a una mezcla de metil 5–(bromometil)–4–fluorotiazol–2–carboxilato (582 mg, 2,3 mmol), ácido fenilborónico (402 mg, 3,3 mmol) y carbonato de sodio (1 g, 9,4 mmol) en tolueno (20 mL) y etanol (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche, se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/2) para obtener el compuesto del título (400 mg, 66,6%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 252,2 $[M+H]^+$, 1,971 min.

Etapa 4: (S)–5–bencil–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin– 3–il)tiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_18 OBD, 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; 40% de ACN hasta 70% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,39–7,21 (m, 6H), 4,88–4,71 (m, 2H), 4,51 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,34 (s, 3H). LC–MS (Método V): m/z = 413,00 $[M+H]^+$, 2,480 min.

Ejemplo 127: 1–(4–Cianobencil)–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1–(4–cianobencil)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxílico

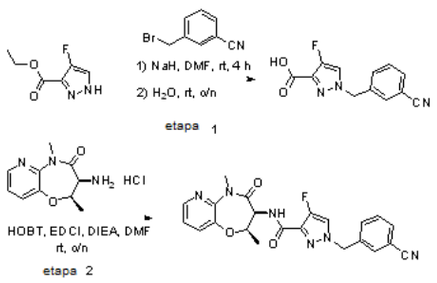
Hidruro de sodio (60%, 144 mg, 6 mmol) se añadió a una mezcla agitada de etil 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato (474 mg, 3 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido por adición de 4–(bromometil)benzonitrilo (585 mg, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (20 mL), la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título (250 mg, 34%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z =246,1 $[M+H]^+$, 0,969 min.

Etapa 2: Preparación de 1–(4–cianobencil)–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5 tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 48% de B durante 12 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto

del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,88–7,85 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,44–7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,99–4,88 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LC–MS (Método X): m/z = 435,2 $[M+H]^+$, 1,355 min.

Ejemplo 128: 1–(3–Cianobencil)–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



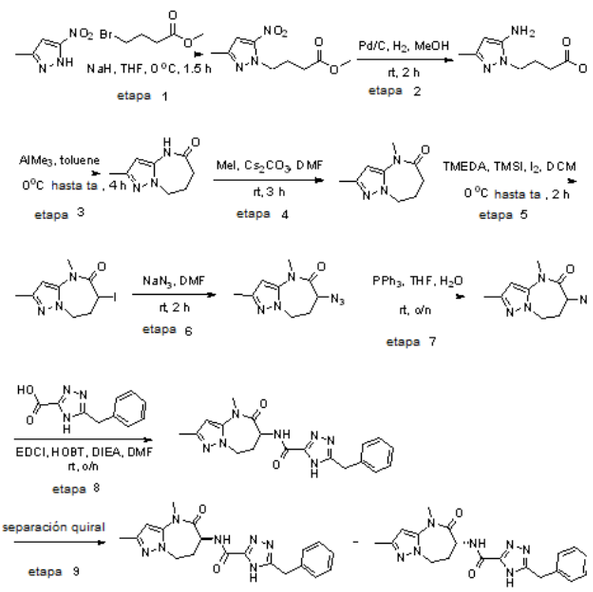
Etapa 1: Preparación de ácido 1–(3–cianobencil)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxílico

Hidruro de sodio (60%, 144 mg, 6 mmol) se añadió a una mezcla agitada de etil 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato (474 mg, 3 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido por adición de 4–(bromometil)benzonitrilo (585 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (20 mL), la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título (230 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 246,1 $[M+H]^+$, 1,236 min.

Etapa 2: Preparación de 1–(3–cianobencil)–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 48% de B durante 12 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,86–7,79 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,62–7,60 (m, 3H), 7,36 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,99–4,88 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 435,1 $[M+H]^+$, 1,659 min.

Ejemplo 129A y 129B: (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 y (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



Etapa 1: Preparación de metil 4–(3–metil–5–nitro–1H–pirazol–1–il)butanoato

Hidruro de sodio (60%, 2,5 g, 63 mmol) se añadió a una mezcla de 3–metil–5–nitro–1H–pirazol (8 g, 63 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a 0 °C seguido por adición de metil 4–bromobutanoato (11,2 g, 63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, se neutralizó por adición de agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x

60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (2,2 g, 15%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método C): m/z = 228,1 $[M+H]^+$, 1,180 min.

Etapa 2: Preparación de metil 4–(5–amino–3–metil–1H–pirazol–1–il)butanoato

Una mezcla de metil 4–(3–metil–5–nitro–1H–pirazol–1–il)butanoato (2,2 g, 9,7 mmol) en metanol (50 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 0,2 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,8 g, 94%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 198,1 $[M+H]^+$, 0,733 min.

Etapa 3: Preparación de 2–metil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 66%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 166,1 $[M+H]^+$, 0,755 min.

Etapa 4: Preparación de 2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona

Yodometano (0,74 g, 5,4 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 2–metil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (0,90 g, 5,4 mmol) y carbonato de cesio (5,28 g, 16,2 mmol) en N,N–dimetilformamida (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/20) para obtener el compuesto del título (0,72 g, 74%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 180,1 $[M+H]^+$, 0,865 min.

Etapa 5: Preparación de 6–yodo–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin– 5(6H)–ona

N^1,N^1,N^2,N^2–tetrametiletan–1,2–diamina (1,2 g, 12,0 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (720 mg, 4,0 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C seguido por adición de yodotrimetilsilano (2,4 g, 12,0 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Después de la adición de yodo (2,0 g, 8,0 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a 0 °C. A continuación, la mezcla se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 20 mL), se agitó durante otros 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano) para obtener el compuesto del título (500 mg, 41%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 306,0 $[M+H]^+$, 1,033 min.

Etapa 6: Preparación de 6–azido–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin– 5(6H)–ona

Azida sódica (137 mg, 2,10 mmol) se añadió a una mezcla de 6–yodo–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (500 mg, 1,64 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (280 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 221,3 $[M+H]^+$, 0,763 min.

Etapa 7: Preparación de 6–amino–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin– 5(6H)–ona

Trifenilfosfina (734 mg, 2,80 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 6–azido–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (200 mg, 62%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 195,0 $[M+H]^+$, 0,263 min.

Etapa 8: Preparación de 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,N–diisopropiletilamina (140 mg, 1,13 mmol) se añadió a una mezcla de 5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (73 mg, 0,36 mmol), 6–amino–2,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (70 mg, 0,36 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil)–N'–etilcarbodiimida (77 mg, 0,39 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (65 mg, 0,39 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 15% de B al 45% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título (50 mg, 36%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método Y): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 0,750 min.

Etapa 9: Preparación de (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 (129A) y (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 (129B)

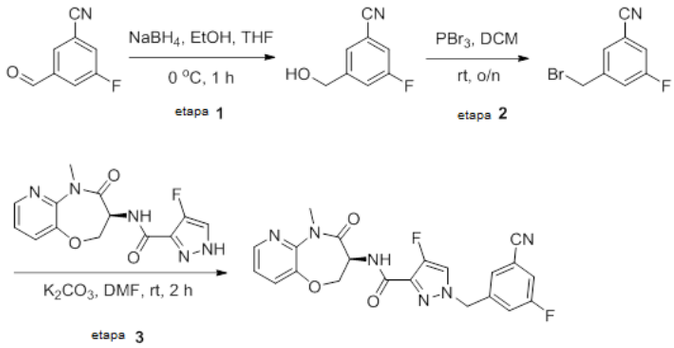
El racemato de 5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 × 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 22 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 10,04 min; Rt 2: 18,12 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 129A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,40–7,18 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 4,41–4,20 (m, 2H), 4,20–4,02

(m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,65–2,26 (m, 2H), 2,18 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 1,298 min.

Ejemplo 129B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,30 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,38–7,20 (m, 5H), 6,13 (s, 1H), 4,41–4,20 (m, 2H), 4,20–4,02 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,61–2,37 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 1,300 min.

Ejemplo 130: (S)–1–(3–Ciano–5–fluorobencil)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 3–fluoro–5–(hidroximatil)benzonitrilo

Borhidruro de sodio (1,0 g, 6,71 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3–fluoro–5–formilbenzonitrilo (306 mg, 8,05 mmol) en etanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (980 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método T): m/z = 152,3 $[M+H]^+$, 0,671 min.

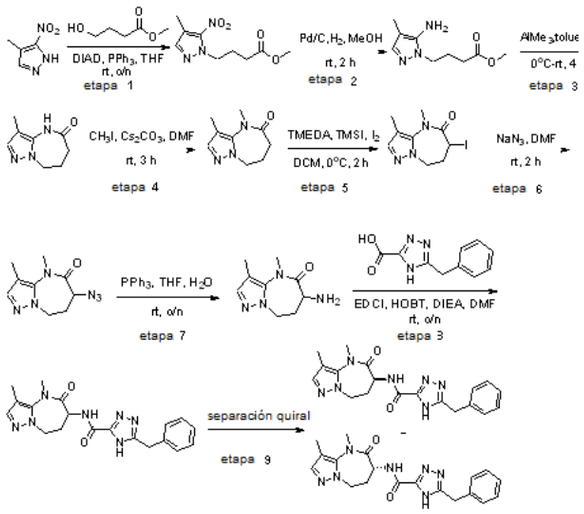
Etapa 2: Preparación de 3–(bromometil)–5–fluorobenzonitrilo

Tribromofosfina (2,9 g, 10,7 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3–fluoro–5–(hidroximatil)benzonitrilo (0,8 g, 5,30 mmol) en diclorometano (10 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,8 g crudo) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 3: Preparación de (S)–1–(3–ciano–5–fluorobencil)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

Carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol) se añadió a una mezcla agitada de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (40 mg, 0,13 mmol) y 3–(bromometil)–5–fluorobenzonitrilo (34 mg, 0,16 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de B durante 5 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 3,75 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,90–7,86 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56–7,52 (m, 1H), 7,36–7,32 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,89–4,81 (m, 1H), 4,70–4,64 (m, 1H), 4,54–4,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método X): m/z = 439,2 $[M+H]^+$, 1,291 min.

Ejemplo 131A y 131B: (S)–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 y (R)–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



Etapa 1: Preparación de metil 4–(4–metil–5–nitro–1H–pirazol–1–il)butanoato

Diisopropil azodicarboxilato (3,4 g, 16,9 mmol) se añadió lentamente a una mezcla agitada de metil 4–hidroxibutanoato (2 g, 16,9 mmol), 4–metil–5–nitro–1H–pirazol (1 g, 7,8 mmol) y trifenilfosfina (4,44 g, 16,9 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 56%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método C): m/z = 228,1 $[M+H]^+$, 1,130 min.

Etapa 2: Preparación de metil 4–(5–amino–4–metil–1H–pirazol–1–il)butanoato

Una solución de metil 4–(4–metil–5–nitro–1H–pirazol–1–il)butanoato (1,0 g, 4,4 mmol) en metanol (30 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 0,1 g) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,85 mg, 97%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 197,9 $[M+H]^+$, 1,013 min.

Etapa 3: Preparación de 3–metil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (600 mg, 84%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 166,1 $[M+H]^+$, 0,782 min.

Etapa 4: Preparación de 3,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona

Yodometano (511 mg, 3,6 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3–metil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (600 mg, 3,6 mmol) y carbonato de cesio (3,52 g, 10,8 mmol) en N,N–dimetilformamida (15 mL). La mezcla

de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/20) para obtener el compuesto del título (480 mg, 78%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 180,1 $[M+H]^+$, 0,876 min.

Etapa 5: Preparación de 6–yodo–3,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona

N^1,N^1,N^2,N^2–tetrametiletan–1,2–diamina (0,82 mg, 8,02 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (0,48 mg, 2,67 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 ^oC seguido por adición de yodotrimetilsilano (1,6 g, 8,01 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 0 ^oC, yodo (1,36 g, 5,35 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora a 0 ^oC y se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 20 mL). La mezcla resultante se agitó durante otros 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano) para obtener el compuesto del título (0,427 g, 52%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método I): m/z = 305,9 $[M+H]^+$, 0,756 min.

Etapa 6: Preparación de 6–azido–3,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona

Azida sódica (137 mg, 2,1 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 6–yodo–3,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (427 mg, 1,39 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (400 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 220,7 $[M+H]^+$, 1,383 min.

Etapa 7: Preparación de 6–amino–3,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona

Trifenilfosfina (734 mg, 2,80 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 6–azido–3,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (400 mg, 1,80 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (2 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (232 mg, 86%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 194,7 $[M+H]^+$, 0,378 min.

Etapa 8: Preparación de 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,N–diisopropiletilamina (140 mg, 1,13 mmol) se añadió a una mezcla de 5–bencil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (73 mg, 0,36 mmol), 6–amino–3,4–dimetil–7,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–5(6H)–ona (70 mg, 0,36 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil)–N'–etilcarbodiimida (77 mg, 0,39 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (65 mg, 0,39 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (0,05% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 22% de B al 43% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título (50 mg, 36%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método T): m/z = 380,3 $[M+H]^+$, 1,041 min.

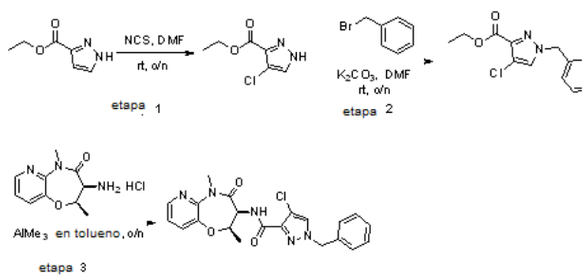
Etapa 9: Preparación de (S)–5–bencil–N–(3,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (131A) y (R)–5–bencil–N–(3,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a][1,3]diazepin–6–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (131B)

El racemato de 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 (50 mg, 0,13 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IF, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 17 mL/min; gradiente: 40% de B al 40% de B durante 24 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 7,35 min; Rt 2: 8,28 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 131A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,31 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40–7,18 (m, 6H), 4,36–4,09 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,61–2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 1,312 min.

Ejemplo 131B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,31 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38–7,20 (m, 6H), 4,30–4,14 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,60–2,27 (m, 2H), 2,02 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 380,2 $[M+H]^+$, 1,312 min.

Ejemplo 132: 1–Bencil–4–cloro–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 4–cloro–1H–pirazol–3–carboxilato

1–Cloropirrolidin–2,5–diona (5,75 g, 42,9 mmol) se añadió a una mezcla agitada de etil 1H–pirazol–3–carboxilato (5,00 g, 35,7 mmol) en N,N–dimetilformamida (40 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 mL). Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (6,0 g crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 175,2 $[M+H]^+$, 0,695 min.

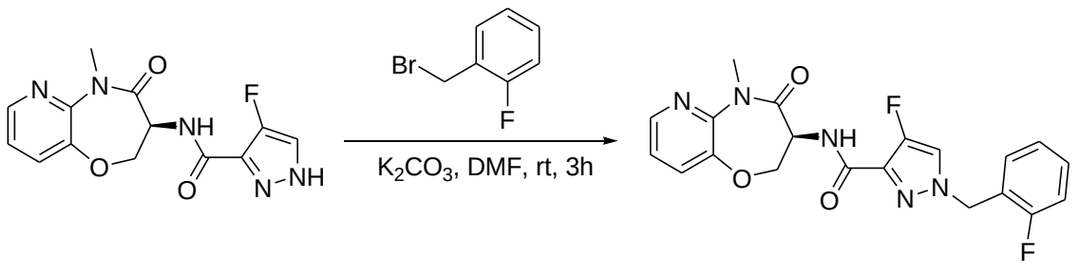
Etapa 2: Preparación de etil 1–bencil–4–cloro–1H–pirazol–3–carboxilato

Carbonato de potasio (7,1 g, 51,4 mmol) se añadió a una mezcla agitada de (etil 4–cloro–1H–pirazol–3–carboxilato (3,0 g, 17,1 mmol) y (bromometil)benceno (3,6 g, 21,1 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (2,0 g, 44%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método S): m/z = 265,2 $[M+H]^+$, 1,040 min.

Etapa 3: Preparación de 1–bencil–4–cloro–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 65% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76–7,71 (m, 2H), 7,42–7,29 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 4,99–4,88 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 426,2 $[M+H]^+$, 1,518 min.

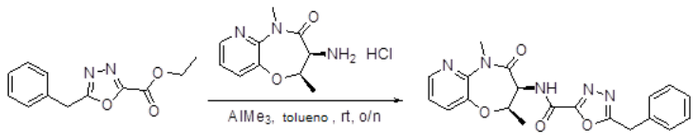
Ejemplo 133: (S)–4–Fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmol) se añadió a una mezcla de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (25 mg, 0,08 mmol) y 1–(bromometil)–2–fluorobenceno (19 mg, 0,10 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

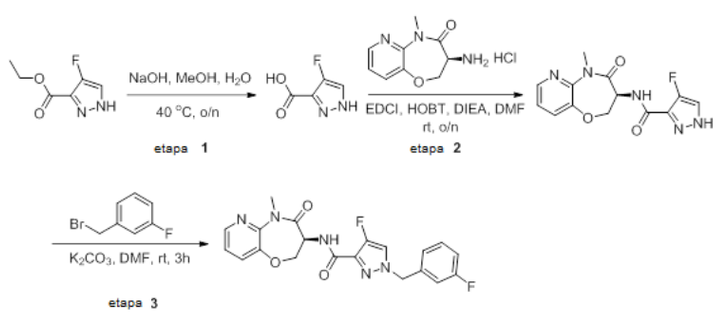
salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD, 5µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 30 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de B durante 5 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 3,75 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,46–7,40 (m, 1H), 7,35–7,21 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 4,88–4,80 (m, 1H), 4,70–4,64 (m, 1H), 4,53–4,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 414,2 $[M+H]^+$, 1,346 min.

Ejemplo 134: 5–Bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 15% de B al 60% de B durante 15 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 14,5 min para obtener el compuesto del título (13,3 mg, 17%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 8,33–8,31 (m, 1H), 7,71–7,67 (m, 1H), 7,37–7,28 (m, 6H), 5,07–4,97 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método J): m/z = 394,15 $[M+H]^+$, 2,483 min.

Ejemplo 135: (S)–4–Fluoro–1–(3–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxílico

Hidróxido de sodio (253 mg, 6,33 mmol) se añadió a una mezcla de etil 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato (500 mg, 3,16 mmol) en metanol (10 mL) y agua (4 mL). La solución resultante se calentó hasta 40 ^{o}C y se agitó durante la noche. Después de la remoción de metanol a presión reducida, la solución resultante se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (400 mg, 97,2%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método T): m/z = 131,4 $[M+H]^+$, 0,567 min.

Etapa 2: Preparación de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

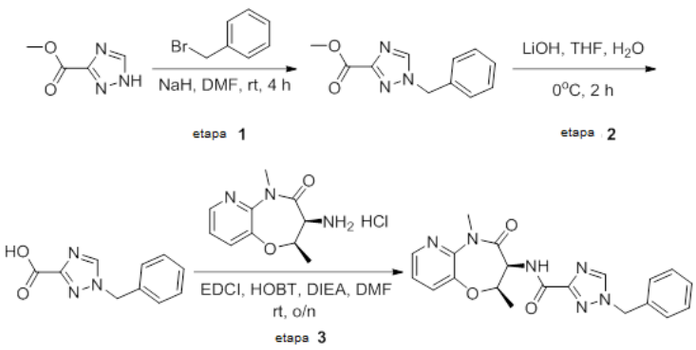
N,N–diisopropiletilamina (993 mg, 7,70 mmol) se añadió a una mezcla de clorhidrato de (S)–3–amino–5–metil–2,3–dihidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona (354 mg, 1,54 mmol), ácido 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxílico (200 mg, 1,54 mmol), clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil)–N'–etilcarbodiimida (355 mg, 1,85 mmol) y 1–hidroxibenzotriazol (250 mg, 1,85 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (200 mg, 42,6%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método T): m/z = 306,3 $[M+H]^+$, 0,696 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–4–fluoro–1–(3–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido– [3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

Carbonato de potasio (68 mg, 0,49 mmol) se añadió a una mezcla de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (50 mg, 0,16 mmol) y 1–(bromometil)–3–fluorobenceno (38 mg, 0,20 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 78% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,5 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,36 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,38 (m, 1H), 7,38–7,28 (m, 1H), 7,22–6,98 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,92–4,78 (m, 1H), 4,78–4,61 (m, 1H), 4,61–4,41 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 414,2 $[M+H]^+$, 1,347 min.

Ejemplo 136: 1–Bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de metil 1–bencil–1H–1,2,4–triazol–3–carboxilato

Hidruro de sodio (60%, 192 mg, 8 mmol) se añadió a una mezcla agitada de metil 1H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (508 mg, 4 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido por adición de (bromometil)benceno (680 mg, 4 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante otras 2 horas, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/2) para obtener el compuesto del título (400 mg, 46%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 217,9 $[M+H]^+$, 0,661 min.

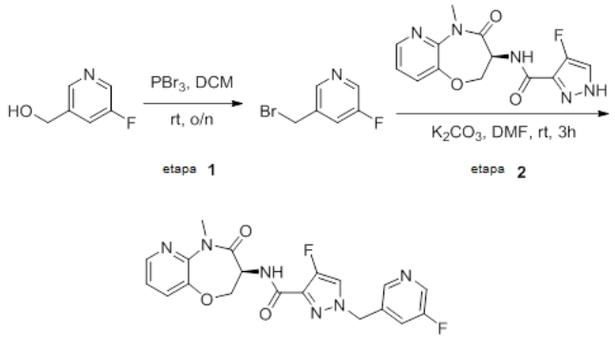
Etapa 2: Preparación de ácido 1–bencil–1H–1,2,4–triazol–3–carboxílico

Hidróxido de litio (48 mg, 2 mmol) se añadió a una mezcla agitada de metil 1–bencil–1H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (108 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL). Después de agitar a 0 ºC durante 2 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (80 mg, 79%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 203,9 $[M+H]^+$, 0,560 min.

Etapa 3: Preparación de 1–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–pirido [3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 75% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,3 min para obtener el compuesto del título (31,5 mg, 40%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,41–7,31 (m, 6H), 5,50 (s, 2H), 5,00–4,88 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 393,15 $[M+H]^+$, 1,553 min.

Ejemplo 137: (S)–4–Fluoro–1–((5–fluoropiridin–3–il)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 3–(bromometil)–5–fluoropiridina

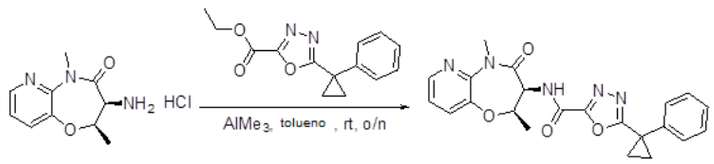
Tribromofosfina (853 mg, 3,15 mmol) se añadió a una solución de (5–fluoropiridin–3–il)metanol (200 mg, 1,57 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se

evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (150 mg crudo). LC–MS (Método S): m/z = 190,1 $[M+H]^+$, 0,787 min.

Etapa 2: Preparación de (S)–4–fluoro–1–((5–fluoropiridin–3–il)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

Carbonato de potasio (181 mg, 1,31 mmol) se añadió a una mezcla de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (80 mg, 0,26 mmol) y 3–(bromometil)–5–fluoropiridina (107 mg, 0,39 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 15% de B al 35% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,59 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,72–7,67 (m, 2H), 7,36–7,32 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,88–4,81 (m, 1H), 4,70–4,64 (m, 1H), 4,54–4,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 415,2 $[M+H]^+$, 1,057 min.

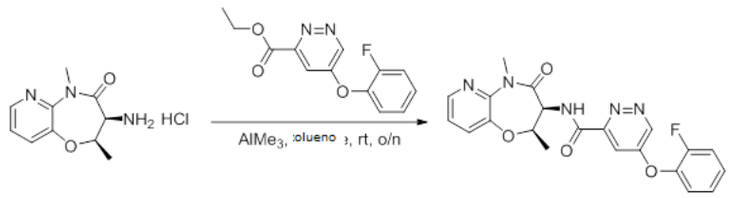
Ejemplo 138: N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 60% de B en 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,44–7,29 (m, 6H), 4,96–4,90 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,72–1,68 (m,

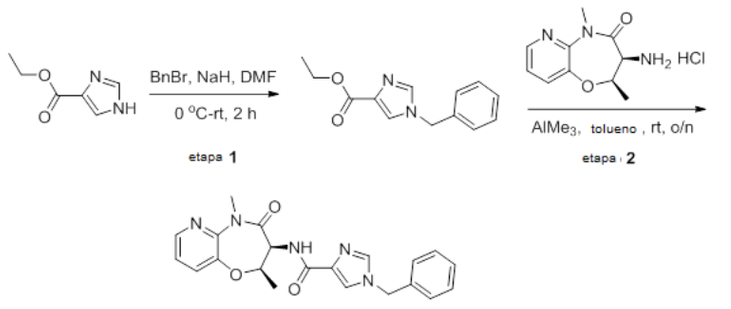
2H), 1,56–1,52 (m, 2H), 1,39–1,36 (m, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 420,15 $[M+H]^+$, 1,777 min.

Ejemplo 139: N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(2–fluorofenoxi)piridazin–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 mm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,5 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,48 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58–7,34 (m, 5H), 7,27 (dd, *J* = 3,0, 0,9 Hz, 1H), 5,05–4,93 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 424,1 $[M+H]^+$, 1,747 min.

Ejemplo 140: 1–Bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–imidazol–4–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 1–bencil–1H–imidazol–4–carboxilato

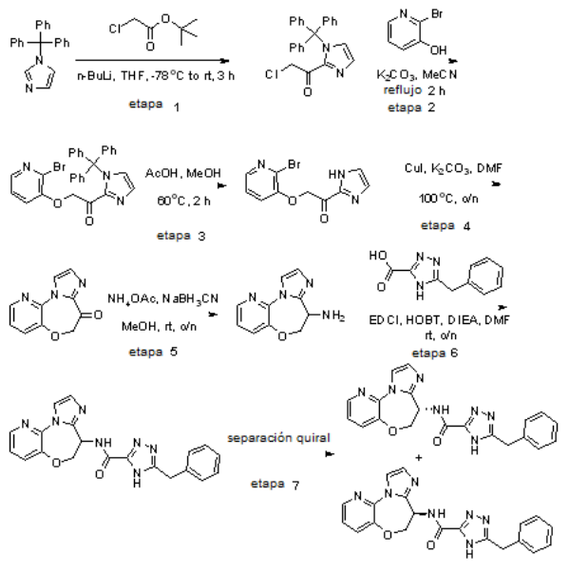
Hidruro de sodio (60%, 0,51 g, 21,3 mmol) se añadió a una solución agitada de etil 1H–imidazol–4–carboxilato (2,0 g, 14,3 mmol) en N,N–dimetilformamida (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C seguido por adición de (bromometil)benceno (2,93 g, 17,13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 30%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 231,1 $[M+H]^+$, 0,985 min.

Etapa 2: Preparación de 1–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido [3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–imidazol–4–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 55% de B durante 7 min; detector: UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,33 (dd, *J* = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,78–7,71 (m, 3H), 7,37–7,27 (m, 6H), 5,21 (s, 2H), 4,92–4,84 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método F): m/z = 392,0 $[M+H]^+$, 1,029 min.

Ejemplo 141A y 141B: (S)–5–Bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y (R)–5–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 2–cloro–1–(1–tritil–1H–imidazol–2–il)etanona

Una solución de *n*–butil–litio en hexano (2,5 M, 13,2 mL, 33,0 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 1–tritil–1H–imidazol (9,3 g, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano (190 mL) gota a gota a –78 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta –10 ºC lentamente y se agitó durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió hasta –78 ºC nuevamente y una solución de ter–butil 2–cloroacetato (5,4 g, 36,0 mol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió en una porción. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente con agitación durante 2–3 horas, se neutralizó con ice–agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (900 mg, 7,8%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de 2–(2–bromopiridin–3–iloxi)–1–(1–tritil–1H–imidazol–2–il)etanona

2–Cloro–1–(1–tritil–1H–imidazol–2–il)etanona (772,0 mg, 2,0 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 2–bromopiridin–3–ol (346,0 mg, 2,0 mmol) y carbonato de potasio (414,0 mg, 3,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (700 mg, 66,9%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 524,1 $[M+H]^+$, 1,490 min.

Etapa 3: Preparación de 2–(2–bromopiridin–3–iloxi)–1–(1H–imidazol–2–il)etanona

Una mezcla de 2–(2–bromopiridin–3–iloxi)–1–(1–tritil–1H–imidazol–2–il)etanona (700 mg, 1,34 mmol) en metanol/ácido acético (5 mL/1 mL) se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 79,7%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método R): m/z = 282,2 $[M+H]^+$, 0,628 min.

Etapa 4: Preparación de imidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7(6H)–ona

Yoduro cuproso (19 mg, 0,1 mmol) se añadió a una mezcla de 2–(2–bromopiridin–3–iloxi)–1–(1H–imidazol–2–il)etanona (281 mg, 1,0 mmol), L–prolina (23,1 mg, 0,2 mmol) y carbonato de potasio (345 mg, 2,50 mmol) en tolueno (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 ^oC. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con diclorometano/metanol (10/1) (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/40) para obtener el compuesto del título (70 mg, 34,8%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método R): m/z = 202,3 $[M+H]^+$, 0,540 min.

Etapa 5: Preparación de 6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–amina

Cianoborhidruro de sodio (11,0 mg, 0,17 mmol) se añadió a una mezcla agitada de imidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7(6H)–ona (50,0 mg, 0,29 mmol) y amonio acetato (383,0 mg, 4,98 mmol) en metanol (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/15) para obtener el compuesto del título (30 mg, 59,4%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 203,1 $[M+H]^+$, 0,778 min.

Etapa 6: Preparación de 5–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título (16 mg, 27,6%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 388,1 $[M+H]^+$, 0,921 min.

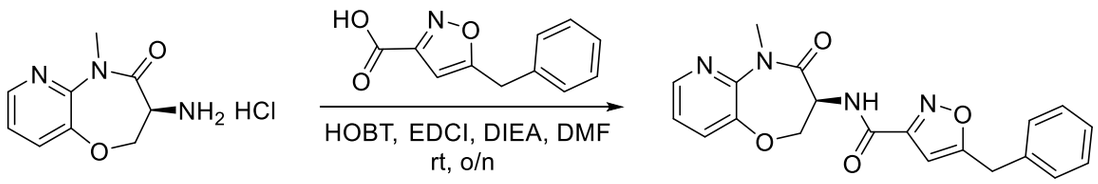
Etapa 7: Preparación de (S)–5–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (141A) y (R)–5–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (141B).

El racemato de 5–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida (16 mg, 0,041 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 30 min; UV254 & 220 nm; Rt 1: 16,881; Rt 2: 24,391 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 141A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,33–7,22 (m, 6H), 5,86 (s, 1H), 4,59–4,48 (m, 2H), 4,15 (s, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 388,1 $[M+H]^+$, 1,139 min.

Ejemplo 141B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,37 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,32–7,20 (m, 6H), 5,83 (s, 1H), 4,57–4,47 (m, 2H), 4,10 (s, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 388,1 $[M+H]^+$, 1,139 min.

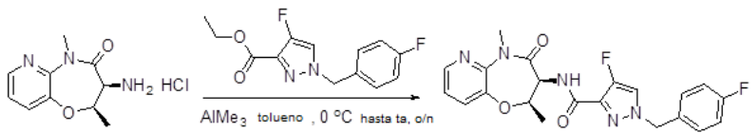
Ejemplo 142: (S)–5–Bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)isoxazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 5,6 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,35–7,21 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 4,86–4,77

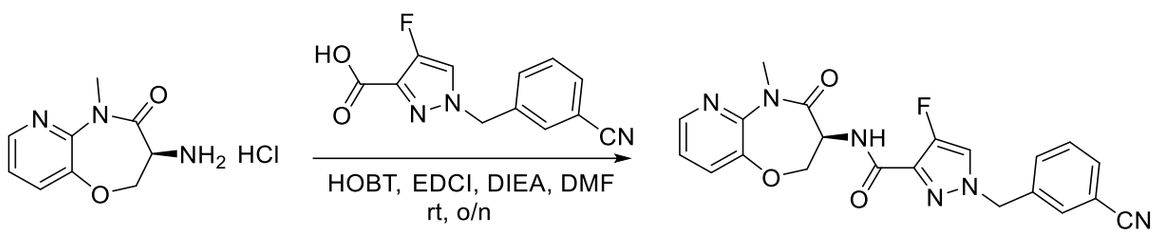
(m, 1H), 4,67–4,59 (m, 1H), 4,51–4,44 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z =379,1 $[M+H]^+$, 1,719 min.

Ejemplo 143: N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1–(4–fluorobencil)–1H–pirazol–3–carboxamida



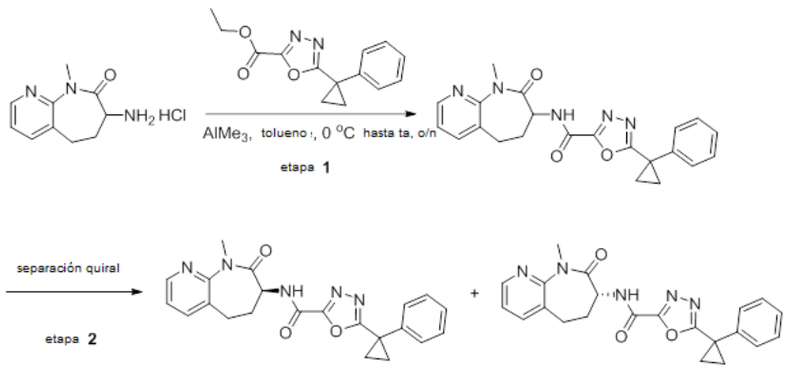
El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 65% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 5 min para obtener el compuesto del título (26,2 mg, 28%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,32 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,35–7,29 (m, 3H), 7,22–7,14 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,94–4,83 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z =428,1 $[M+H]^+$, 1,771 min.

Ejemplo 144: (S)–1–(3–cianobencil)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP 18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 5,5 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,32 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,81–7,74 (m, 2H), 7,68–7,64 (m, 1H), 7,61–7,55 (m, 2H), 7,32–7,27 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,85–4,76 (m, 1H), 4,67–4,59 (m, 1H), 4,50–4,44 (m, 1H), 3,32 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z =421,1 $[M+H]^+$, 1,550 min.

Ejemplo 145A y 145B: (S)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida y (R)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN (35,0% de ACN al 41,0% durante 7 min); detector, UV220 & 254 nm; Rt: 5,88 min para obtener el compuesto del título (45 mg, 25,4%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 404,00 $[M+H]^+$, 0,833 min.

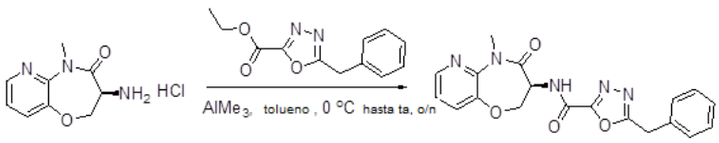
Etapa 2: Preparación de (S)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (primer isómero eluido) y (R)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (segundo isómero eluido).

El racemato de N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (45 mg, 0,11 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 5 µm, 2,12 x 15 cm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: IPA; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 13,5 min; UV 220 & 254 nm; Rt 1: 8,78; Rt 2: 11,03 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 145A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,41 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,45–7,42 (m, 2H), 7,38–7,25 (m, 4H), 4,48–4,44 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,91–2,76 (m, 2H), 2,60–2,49 (m, 1H), 2,37–2,28 (m, 1H), 1,77–1,74 (m, 2H), 1,55–1,53 (m, 2H). LC–MS (Método X): m/z = 404,10 $[M+H]^+$, 1,180 min.

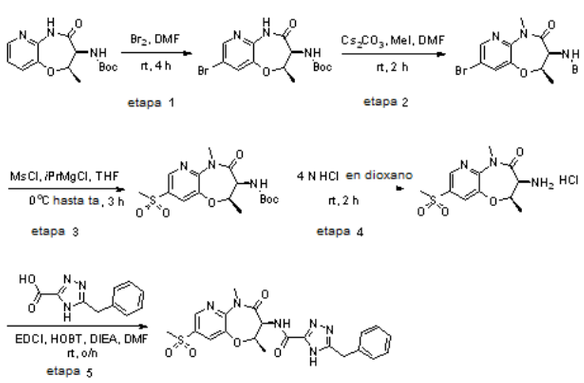
Ejemplo 145B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d_4) δ 8,41 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,46–7,42 (m, 2H), 7,38–7,25 (m, 4H), 4,49–4,44 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,90–2,77 (m, 2H), 2,60–2,49 (m, 1H), 2,37–2,28 (m, 1H), 1,77–1,74 (m, 2H), 1,55–1,53 (m, 2H). LC–MS (Método X): m/z = 404,00 $[M+H]^+$, 1,179 min.

Ejemplo 146: (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 mm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 65% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 5 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,69–7,65 (m, 1H), 7,38–7,24 (m, 6H), 4,84–4,65 (m, 2H), 4,53–4,47 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 380,1 $[M+H]^+$, 1,531 min.

Ejemplo 147: 5–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–8–(metilsulfonil)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil (2R,3S)–8–bromo–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido [3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato

Bromo (1,63 g, 10,2 mmol) se añadió a una mezcla agitada de ter–butil (2R,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (1,0 g, 3,4 mmol) en N,N–dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (900 mg, 71%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 372,0 $[M+H]^+$, 1,283 min.

Etapa 2: Preparación de ter–butil (2R,3S)–8–bromo–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidro– pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato

Yodometano (306 mg, 2,2 mmol) se añadió a una mezcla agitada de ter–butil (2R,3S)–8–bromo–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (800 mg, 2,2 mmol) y carbonato de cesio (703 mg, 2,2 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/6) para obtener el compuesto del título (650 mg, 79%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 330,0 $[M+H–56]^+$, 1,408 min.

Etapa 3: Preparación de ter–butil (2R,3S)–2,5–dimetil–8–(metilsulfonil)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato

Una solución de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,52 mL, 1,04 mmol) se añadió a una mezcla agitada de ter–butil (2R,3S)–8–bromo–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (200 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0 ^oC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ^oC seguido por adición de cloruro de metansulfonilo (60 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas a temperatura

ambiente, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (55 mg, 28%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 330,1 $[M+H–56]^+$, 1,208 min.

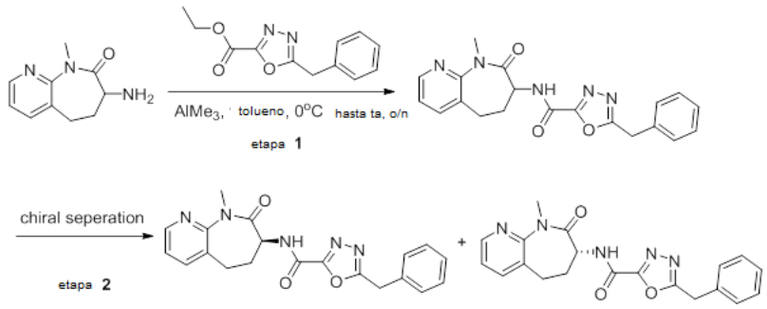
Etapa 4: Preparación de clorhidrato de (2R,3S)–3–amino–2,5–dimetil–8–(metilsulfonil)–2,3–dihidropirido– [3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona

A una mezcla agitada de ter–butil (2R,3S)–2,5–dimetil–8–(metilsulfonil)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (55 mg, 0,15 mmol) en 1,4–dioxano (5 mL) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 M, 2 mL, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (46 mg crudo) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método C): m/z = 286,1 $[M+H]^+$, 0,783 min.

Etapa 5: Preparación de 5–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–8–(metilsulfonil)–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_18 OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 60% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,40 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,36–7,21 (m, 5H), 5,15–5,04 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z =471,1 $[M+H]^+$, 1,519 min.

Ejemplo 148A y 148B: (S)–5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida y (R)–5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 mm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico); fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 52% de B durante 4 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 4 min para obtener el compuesto del título (20 mg, 14,2%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 378,1 $[M+H]^+$, 1,492 min.

Etapa 2: Preparación de (S)–5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (primer isómero eluido) y (R)–5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (segundo isómero eluido)

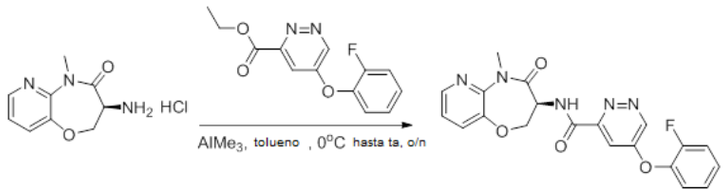
El racemato de 5–bencil–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (20 mg) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm; fase móvil A: hexano; fase móvil B: IPA; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 12 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 7,106; Rt 2: 9,363 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 148A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD –d_4) δ 8,44 (dd, *J* = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,38–7,26 (m, 6H), 4,54–4,46

(m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,90–2,78 (m, 2H), 2,65–2,51 (m, 1H), 2,41–2,97 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 378,1 $[M+H]^+$, 1,492 min.

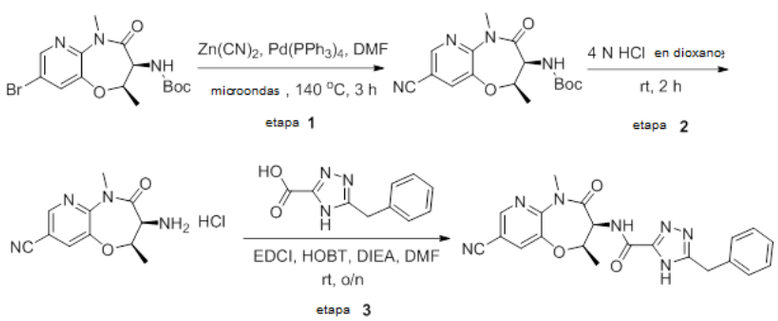
Ejemplo 148B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD –d_4) δ 8,41 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,39–7,21 (m, 6H), 4,52–4,41 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,91–2,75 (m, 2H), 2,64–2,45 (m, 1H), 2,41–2,25 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 378,1 $[M+H]^+$, 1,496 min.

Ejemplo 149: (S)–5–(2–fluorofenoxi)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)piridazin–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 5 mm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 60% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,5 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,45–9,42 (m, 2H), 8,34–8,31 (m, 1H), 7,69–7,65 (m, 1H), 7,53–7,38 (m, 3H), 7,37–7,27 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,91–4,74 (m, 2H), 4,56–4,50 (m, 1H), 3,32 (s, 3H). LC–MS (Método V): m/z = 410,1 $[M+H]^+$, 2,765 min.

Ejemplo 150: 5–bencil–N–((2R,3S)–8–ciano–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil (2R,3S)–8–ciano–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido– [3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato

Tetrakis(trifenilfosfanil)paladio (60 mg, 0,052 mmol) se añadió a una suspensión de cianuro de zinc (80 mg, 0,68 mmol) y ter–butil (2R,3S)–8–bromo–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (200 mg, 0,52 mmol) en N,N–dimetilformamida (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C bajo microondas y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (110 mg, 64%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 277,1 $[M+H–56]^+$, 1,300 min.

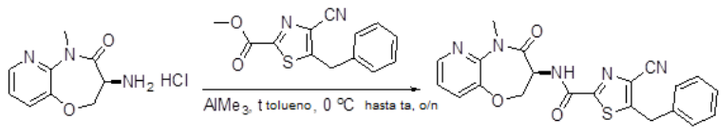
Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (2R,3S)–3–amino–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–8–carbonitrilo

A una solución de ter–butil (2R,3S)–8–ciano–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (68 mg, 0,21 mmol) en 1,4–dioxano (5 mL) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 M, 2 mL, 8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (55 mg crudo) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS (Método C): m/z = 233,1 $[M+H]^+$, 0,825 min.

Etapa 3: Preparación de 5–bencil–N–((2R,3S)–8–ciano–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

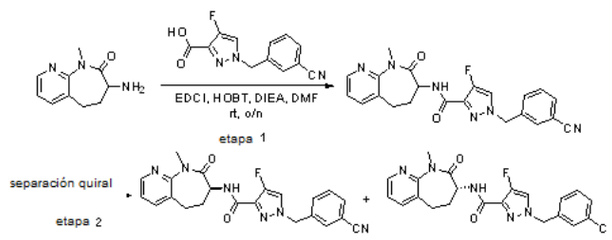
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 65% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,43 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,36–7,23 (m, 5H), 5,08–5,01 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método F): m/z = 418,0 $[M+H]^+$, 1,187 min.

Ejemplo 151: (S)–5–bencil–4–ciano–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; 254 nm; Rt: 6,32 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,43–7,26 (m, 6H), 4,98 (dd, *J* = 11,5, 7,4 Hz, 1H), 4,70–4,55 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (s, 3H). LC–MS (Método Q): m/z = 420,3 $[M+H]^+$, 1,503 min.

Ejemplo 152A y 152B: (R)–1–(3–cianobencil)–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida y (S)–1–(3–cianobencil)–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1–(3–cianobencil)–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título (65 mg, 60%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método D): m/z = 419,1 $[M+H]^+$, 1,508 min.

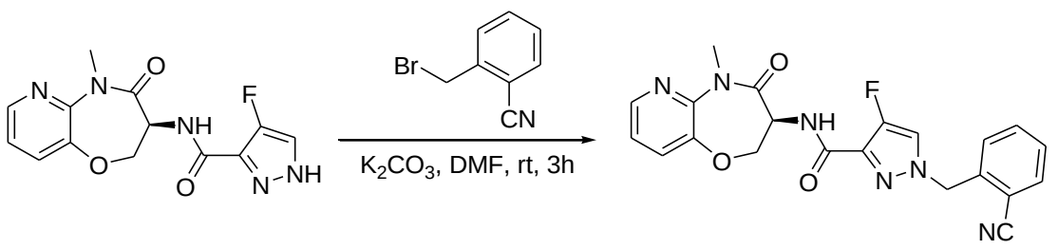
Etapa 2: Preparación de (R)–1–(3–cianobencil)–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y (S)–1–(3–cianobencil)–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

El racemato de 1–(3–cianobencil)–4–fluoro–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (65 mg, 0,16 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ID–2, 5 µm, 2 x 25 cm; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 60% de B al 60 B% durante 20 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 12,92 min; Rt 2: 16,60 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 152A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,44 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,85–7,78 (m, 3H), 7,64–7,58 (m, 2H), 7,30–7,26 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,34–4,26 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,78–2,65 (m, 2H), 2,43–2,25 (m, 2H). LC–MS (Método F): m/z = 419,0 $[M+H]^+$, 1,070 min.

Ejemplo 152B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,44 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,85–7,78 (m, 3H), 7,64–7,58 (m, 2H), 7,30–7,26 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,34–4,26 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,78–2,64 (m, 2H), 2,43–2,24 (m, 2H). LC–MS (Método F): m/z = 419,1 $[M+H]^+$, 1,071 min.

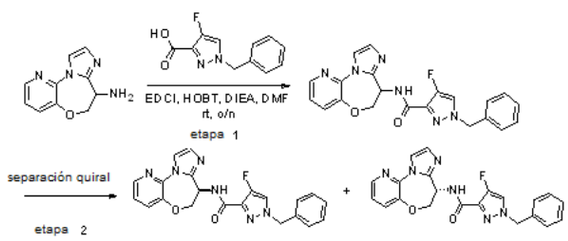
Ejemplo 153: (S)–1–(2–cianobencil)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



2–(Bromometil)benzonitrilo (39 mg, 0,20 mmol) se añadió a una mezcla agitada de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (50 mg, 0,16 mmol) y carbonato de potasio (68 mg, 0,49 mmol) en N,N–dimetilformamida (4 mL). La mezcla resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; 254 nm; Rt: 6,32 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,73–7,66 (m, 2H), 7,56 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,01 (dd, *J* = 11,5, 7,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H). LC–MS (Método Q): m/z = 421,3 $[M+H]^+$, 1,201 min.

Ejemplo 154A y 154B: (R)–1–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida y (S)–1–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título (16 mg, 33,0%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método S): m/z = 405,2 $[M+H]^+$, 0,954 min.

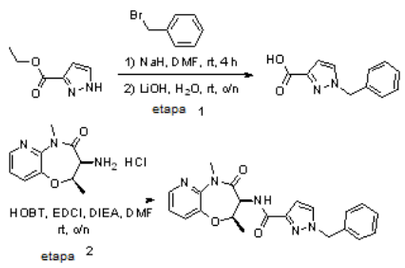
Etapa 2: Preparación de (S)–1–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (primer isómero eluido) y (R)–1–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (segundo isómero eluido)

El racemato de 1–bencil–N–(6,7–dihidroimidazo[1,2–d]pirido[3,2–b][1,4]oxazepin–7–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida (16 mg, 0,039 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC, 5 µm, 2 x 25 cm; fase móvil A: hexano: DCM = 5:1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 26 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 3,96 min; Rt 2: 6,18 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 154A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 8,25–8,22 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,34–7,22 (m, 6H), 7,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,73–5,69 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,47–4,44 (m, 2H). LC–MS (Método T): m/z = 405,2 $[M+H]^+$, 1,063 min.

Ejemplo 154B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol–*d*$_4$) δ 8,25–8,22 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,34–7,22 (m, 6H), 7,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,73–5,69 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,47–4,44 (m, 2H). LC–MS (Método T): m/z = 405,2 $[M+H]^+$, 1,069 min.

Ejemplo 155: 1–Bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido 1–bencil–1H–pirazol–3–carboxílico

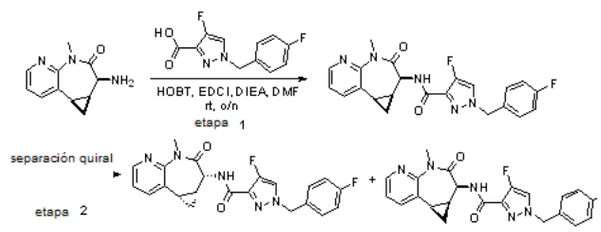
Hidruro de sodio (96 mg, 4 mmol) se añadió a una mezcla agitada de etil 1H–pirazol–3–carboxilato (280 mg, 2 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido por adición de (bromometil)benceno (340 mg, 2 mmol). Después de agitar durante otras 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL). Hidróxido de litio (96 mg, 4 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico (2 N, 20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al

vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 4,9 min para obtener el compuesto del título (220 mg, 54,4%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 202,9 $[M+H]^+$, 0,855 min.

Etapa 2: Preparación de 1–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 75% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 3,3 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,42–7,25 (m, 6H), 6,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,99–4,89 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método V): m/z = 392,1 $[M+H]^+$, 2,961 min.

Ejemplo 156A y 156B: 4–fluoro–1–(4–fluorobencil)–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida y 4–fluoro–1–(4–fluorobencil)–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por Prep–TLC (metanol/diclorometano, 1/20) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

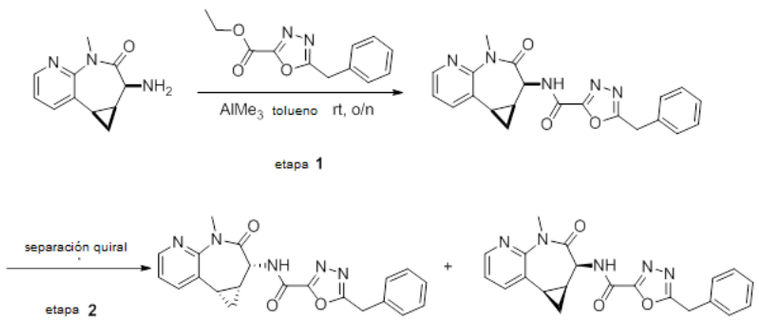
El racemato se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase

móvil B: EtOH; tasa de flujo: 19 mL/min; gradiente: 35% de B al 35% de B durante 18,5 min; UV 220 & 254 nm; Rt1: 13,00; Rt2: 15,67 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 156A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,38–7,35 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,14–7,07 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,28–2,22 (m, 1H), 2,10–2,05 (m, 1H), 1,27–1,20 (m, 1H), 1,18–1,12 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 424,1 $[M+H]^+$, 1,658 min.

Ejemplo 156B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,35 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,49 –7,35 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,12–7,08 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,28–2,22 (m, 1H), 2,10–2,04 (m, 1H), 1,26–1,19 (m, 1H), 1,18–1,27 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 424,1 $[M+H]^+$, 1,664 min.

Ejemplo 157A y 157B: 5–bencil–N–((1aR,2R,8bS)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida y 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



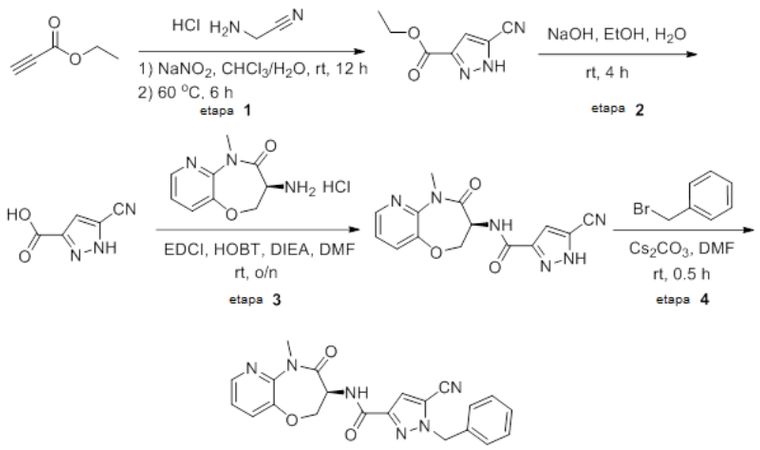
El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

El racemato se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AS–H, 2,0 cm I.D x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 16 min; UV 220 & 254 nm; Rt1: 8,212; Rt2: 10,554 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 157A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,37–7,27 (m, 6H), 4,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,31–2,26 (m, 1H), 2,07–1,96 (m, 1H), 1,23–1,08 (m, 2H). LC–MS (Método X): m/z = 390,1 $[M+H]^+$, 2,745 min.

Ejemplo 157B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,37–7,21 (m, 6H), 4,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,32–2,26 (m, 1H), 2,03–1,99 (m, 1H), 1,23–1,08 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 390,1 $[M+H]^+$, 1,533 min.

Ejemplo 158: (S)–1–bencil–5–ciano–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 5–ciano–1H–pirazol–3–carboxilato

Nitrito de sodio (10,56 g, 153 mmol) se añadió a una mezcla de etil propiolato (5,00 g, 51,1 mmol) y clorhidrato de 2–aminoacetonitrilo (9,44 g, 102 mmol) en cloroformo (150 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se calentó hasta 60 °C y se agitó durante otras 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/9) para obtener el compuesto del título (2,90 g, 35%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z =166,1$[M+H]^+$, 1,032 min.

Etapa 2: Preparación de ácido 5–ciano–1H–pirazol–3–carboxílico

Una solución de hidróxido de sodio en agua (2 M, 30 mL, 60 mmol) se añadió a una mezcla de etil 5–ciano–1H–pirazol–3–carboxilato (1,5 g, 9,09 mmol) en etanol (25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción de etanol a presión reducida, el valor del pH de la solución se ajustó a 3–4 con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 100 ml, 100 mmol). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a alto vacío para obtener el compuesto del título (400 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,89 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,15 (s, 1H).

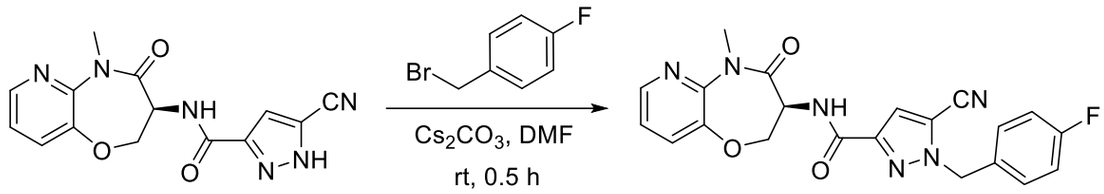
Etapa 3: Preparación de (S)–5–ciano–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4] oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (180 mg, 53%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z =313,2[M+H]$^+$, 0,749 min.

*Etapa 4: Preparación de (**(S)–1–bencil–5–ciano–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida*

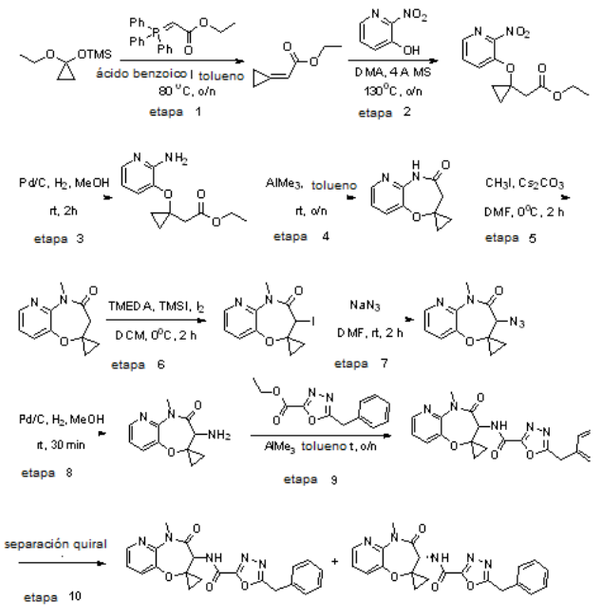
Carbonato de cesio (80 mg, 0,25 mmol) se añadió a una mezcla de (S)–5–ciano–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (60 mg, 0,19 mmol) y (bromometil)benceno (39 mg, 0,23 mmol) en N,N–dimetilformamida (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de ácido fórmico); fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 45% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44–7,29 (m, 4H), 7,28–7,22 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,90–4,84 (m, 1H), 4,73–4,67 (m, 1H), 4,54–4,50 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 403,2 [M+H]$^+$, 1,412 min.

Ejemplo 159: (S)–5–ciano–1–(4–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, Etapa 4 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 60% de B durante 12 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,5 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36–7,29 (m, 3H), 7,27–7,20 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,90–4,84 (m, 1H), 4,72–4,67 (m, 1H), 4,54–4,50 (m, 1H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 421,1 $[M+H]^+$, 1,433 min.

Ejemplo 160A y 160B: (S)–5–bencil–N–(5'–metil–4'–oxo–4',5'–dihidro–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–3'–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida y (R)–5–bencil–N–(5'–metil–4'–oxo–4',5'–dihidro–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–3'–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 2–ciclopropilidenacetato

Etil 2–(trifenilfosforanilidan)acetato (52 g, 149,42 mmol) se añadió a una mezcla de (1–etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (20 g, 114,94 mmol) y ácido benzoico (1,83 g, 14,95 mmol) en tolueno (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (2,1 g, 14%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método S): m/z = 127,2 $[M+H]^+$, 0,886 min.

Etapa 2: Preparación de etil 2–(1–((2–nitropiridin–3–il)oxi)ciclopropil)acetato

2–Nitropiridin–3–ol (3,36 g, 24,00 mmol) se añadió a una mezcla de etil 2–ciclopropilidenacetato (1,00 g, 7,93 mmol) y tamices moleculares 4Å (2,80 g) en dimetilacetamida (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter dietílico (150 mL) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso (0,2 M, 3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano /éter de petróleo, 2/1) para obtener el compuesto del título (450 mg, 21%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 267,2 $[M+H]^+$, 0,935 min.

Etapa 3: Preparación de etil 2–(1–((2–aminopiridin–3–il)oxi)ciclopropil)acetato

Una mezcla de etil 2–(1–((2–nitropiridin–3–il)oxi)ciclopropil)acetato (800 mg, 3,00 mmol) en metanol (30 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 80 mg) bajo atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título (650 mg, 92%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 237,1 $[M+H]^+$, 0,587 min.

Etapa 4: Preparación de 3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–4'(5'H)–ona

Una solución de trimetilaluminio en tolueno (2 M, 5,3 mL, 10,55 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de etil 2–(1–((2–aminopiridin–3–

il)oxi)ciclopropil)acetato (500 mg, 2,11 mmol) en tolueno (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) para obtener el compuesto del título (290 mg, 72%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 191,1 $[M+H]^+$, 0,704 min.

Etapa 5: Preparación de 5'–metil–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–4'(5'H)–ona

Yodometano (178 mg, 1,26 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–4'(5'H)–ona (200 mg, 1,05 mmol) y carbonato de cesio (341 mg, 1,05 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 ^oC, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/17) para obtener el compuesto del título (150 mg, 69%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método S): m/z = 205,1 $[M+H]^+$, 0,767 min.

Etapa 6: Preparación de 3'–yodo–5'–metil–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4] oxazepin]–4'(5'H)–ona

N,N,N',N'–tetrametiletilendiamina (0,49 g, 4,25 mmol) se añadió a una mezcla de 5'–metil–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–4'(5'H)–ona (0,18 g, 0,85 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0 ^oC seguido por adición de yodotrimetilsilano (1,70 g, 8,50 mmol) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 ^oC y luego una solución de yodo (0,32 g, 1,25 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora a 0 ^oC, se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (280 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 330,8 $[M+H]^+$, 0,946 min.

Etapa 7: Preparación de 3'–azido–5'–metil–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4] oxazepin]–4'(5'H)–ona

Azida sódica (109 mg, 1,68 mmol) se añadió a una mezcla de 3'–yodo–5'–metil–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–4'(5'H)–ona (280 mg, 0,84 mmol) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutralizó por adición de agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/2) para obtener el compuesto del título (70 mg, 33%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 246,0 $[M+H]^+$, 0,925 min.

Etapa 8: Preparación de 3'–amino–5'–metil–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4] oxazepin]–4'(5'H)–ona

Una mezcla de 3'–Azido–5'–metil–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxaze pin]–4'(5'H)–ona (70 mg, 0,28 mmol) en metanol (10 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 10 mg) bajo atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg, 78%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método S): m/z = 220,2 $[M+H]^+$, 0,690 min.

Etapa 9: Preparación de 5–bencil–N–(5'–metil–4'–oxo–4',5'–dihidro–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–3'–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (42 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método S): m/z = 406,0 $[M+H]^+$, 1,024 min.

Etapa 10: Preparación de (S)–5–bencil–N–(5'–metil–4'–oxo–4',5'–dihidro–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–3'–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida y (R)–5–bencil–N–(5'–metil–4'–oxo–4',5'–dihidro–3'H–

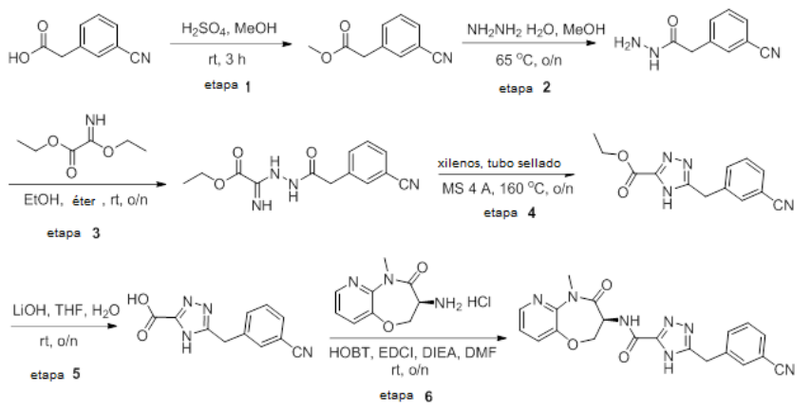
espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–3'–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida

El racemato de 5–bencil–N–(5'–metil–4'–oxo–4',5'–dihidro–3'H–espiro[ciclopropan–1,2'–pirido[3,2–b][1,4]oxazepin]–3'–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (42 mg, 0,10 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: IPA; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 14 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 12,359; Rt 2: 20,087 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 160A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,39–7,27 (m, 6H), 5,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,36–1,28 (m, 1H), 1,16–1,02 (m, 1H), 1,00–0,94 (m, 1H), 0,58–0,50 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 406,1 $[M+H]^+$, 2,745 min.

Ejemplo 160B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,39–7,27 (m, 6H), 5,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,36–1,31 (m, 1H), 1,16–1,03 (m, 1H), 1,00–0,94 (m, 1H), 0,58–0,50 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 406,1 $[M+H]^+$, 1,652 min.

Ejemplo 161: (S)–5–(3–cianobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de metil 2–(3–cianofenil)acetato

Ácido sulfúrico (98%, 2,0 mL) se añadió a una mezcla de ácido 2–(3–cianofenil)acético (3,5 g, 22,0 mmol) en metanol (80 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (3,30 g, 87%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método S): m/z = 176,2 $[M+H]^+$, 0,504 min.

Etapa 2: Preparación de 2–(3–cianofenil)acetohidrazida

Hidrato de hidrazina (80%, 3,3 mL, 85,0 mmol) se añadió a una mezcla de metil 2–(3–cianofenil)acetato en metanol (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 65 ^oC durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo del título (2,4 g, 80%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método S): m/z = 176,2 $[M+H]^+$, 0,506 min.

Etapa 3: Preparación de etil 2–(2–(2–(3–cianofenil)acetil)hidrazinil)–2–iminoacetato

Etil 2–etoxi–2–iminoacetato (1,82 g, 12,6 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 2–(3–cianofenil)acetohidrazida (2,0 g, 11,5 mmol) en etanol (20 mL) y éter dietílico (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido blanco se recolectó por filtración y se enjuagó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (2,88 g, 92%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 275,1 $[M+H]^+$, 0,913 min.

Etapa 4: Preparación de etil 5–(3–cianobencil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato

Tamices moleculares 4Å (50 mg) se añadieron a una mezcla de etil 2–(2–(2–(3–cianofenil)– acetil)hidrazinil)–2–iminoacetato (1,0 g, 3,65 mmol) en xileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 160 ^oC durante la noche en un tubo sellado y se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato

de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (500 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método S): m/z = 257,2 $[M+H]^+$, 0,767 min.

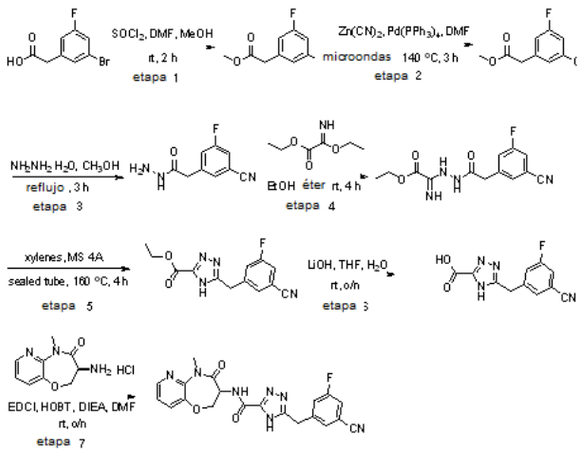
Etapa 5: Preparación de ácido 5–(3–cianobencil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico

Una solución de hidróxido de litio (94 mg, 4,0 mmol) en agua (5 mL) se añadió a una solución de etil 5–(3–cianobencil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (500 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, la solución resultante se ajustó a pH = 7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (430 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 229,1 $[M+H]^+$, 0,816 min.

Etapa 6: Preparación de (S)–5–(3–cianobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 45% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 14,53 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,79–7,69 (m, 3H), 7,64–7,61 (m, 1H), 7,58–7,53 (m, 1H), 7,36–7,32 (m, 1H), 4,90–4,82 (m, 1H), 4,75–4,69 (m, 1H), 4,55–4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 404,2 $[M+H]^+$, 1,095 min.

Ejemplo 162: (S)–5–(3–ciano–5–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de metil 2–(3–bromo–5–fluorofenil)acetato

Cloruro de tionilo (4,26 g, 35,8 mmol) se añadió a una mezcla agitada de ácido metil 2–(3–bromo–5–fluorofenil)acético (2,6 g, 11,93 mmol) en metanol (30 mL) gota a gota, seguido por adición de N,N–dimetilformamida (dos gotas). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/8) para obtener el compuesto del título (2,79 g, 92,2%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 247,1 $[M+H]^+$, 1,079 min.

Etapa 2: Preparación de metil 2–(3–ciano–5–fluorofenil)acetato

Tetrakis(trifenilfosfanil)paladio (1,2 g, 1,05 mmol) se añadió a una mezcla de metil 2–(3–bromo–5–fluorofenil)acetato (2,6 g, 10,5 mmol) y dicianozinc (1,64 g, 14,17 mmol) en N,N–dimetilformamida (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C por microondas y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/10) para obtener el compuesto del título (1,12 g, 54%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 194 $[M+H]^+$, 0,914 min.

Etapa 3: Preparación de 2–(3–ciano–5–fluorofenil)acetohidrazida

Hidrato de hidrazina (1,45 g, 29 mmol) se añadió a una mezcla de metil 2–(3–ciano–5–fluorofenil)acetato (1,12 g, 5,80 mmol) en metanol (20 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo, se agitó durante 3 horas y se concentró a alto vacío. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título (0,92 g, 82,2%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método S): m/z = 194 $[M+H]^+$, 0,30 min.

Etapa 4: Preparación de etil 2–(2–(2–(3–ciano–5–fluorofenil)acetil)hidrazinil)–2–iminoacetato

Etil 2–etoxi–2–iminoacetato (692 mg, 4,77 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 2–(3–ciano–5–fluorofenil)acetohidrazida (910 mg, 4,77 mmol) en etanol (5 mL) y éter dietílico (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El sólido se recolectó por filtración y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (160 mg, 80,8%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 293 $[M+H]^+$, 0,727 min.

Etapa 5: Preparación de etil 5–(3–ciano–5–fluorobencil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato

Una mezcla de etil 2–(2–(2–(3–ciano–5–fluorofenil)acetil)hidrazinil)–2–iminoacetato (1 g, 3,42 mmol) y 4Å tamices moleculares en xilenos (20 mL) se agitó durante 4 horas a 160 ^oC. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título (0,75 g, 79,5 %) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 275,0 $[M+H]^+$, 0,811 min.

Etapa 6: Preparación de ácido 5–(3–ciano–5–fluorobencil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico

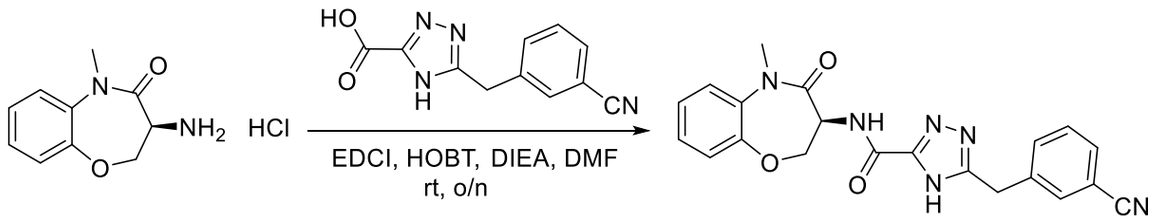
Hidróxido de litio (79,2 mg, 3,3 mmol) se añadió a una mezcla agitada de etil 5–(3–ciano–5–fluorobencil)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (140 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la

noche a temperatura ambiente. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, la solución resultante se ajustó a pH=6 con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 20 mL, 20 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (250 mg crudo) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 247,0 $[M+H]^+$, 0,633 min.

Etapa 7: Preparación de (S)–5–(3–ciano–5–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

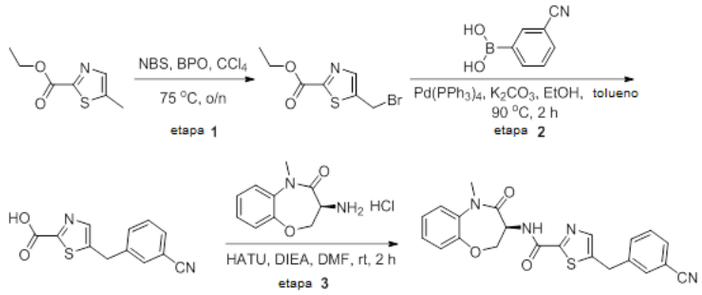
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X bridge Prep C_18, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase B: MeCN (20% al 80% durante 12 min); detector, UV 220 & 254 nm para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,77–7,67 (m, 3H), 7,59–7,55 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 4,91–4,71 (m, 2H), 4,45–4,48 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 422,1 $[M+H]^+$, 1,367 min.

Ejemplo 163: (S)–5–(3–cianobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: SunFire Prep C_18 OBD 19 x 150 mm 5 µm 10 nm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 75% de B en 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,34 min.: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,48 (s, 1H), 7,78–7,73 (m, 2H), 7,64–7,61 (m, 1H), 7,57–7,49 (m, 2H), 7,36–7,22 (m, 3H), 4,87–4,79 (m, 1H), 4,62–4,56 (m, 1H), 4,44–4,38 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). LCMS (Método D): m/z = 403,1 $[M+H]^+$, 1,367 min.

Ejemplo 164: (S)–5–(3–cianobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 5–(bromometil)tiazol–2–carboxilato

Peróxido de benzoílo (6 mg, 0,02 mmol) se añadió a una mezcla de etil 5–metiltiazol–2–carboxilato (420 mg, 2,45 mmol) y N–bromosuccinimida (459 mg, 2,58 mmol) en tetracloruro de carbono (6 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 75 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/2) para obtener el compuesto del título (300 mg, 48,8%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 252,3 $[M+H]^+$, 0,928 min.

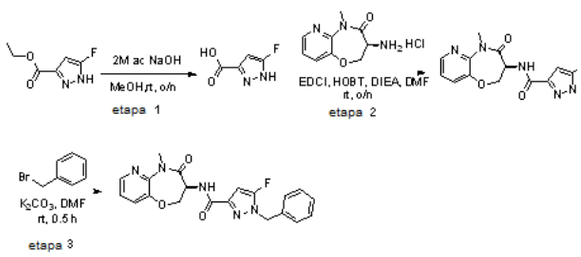
Etapa 2: Preparación de ácido 5–(3–cianobencil)tiazole2–carboxílico

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (28 mg, 0,02 mmol) se añadió a una mezcla de etil 5–(bromometil)tiazol–2carboxilato (300 mg, 1,20 mmol), ácido (3–cianofenil)borónico (194 mg, 1,32 mmol) y carbonato de potasio (190 mg, 1,37 mmol) en tolueno/etanol (5 mL/5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 mL), el valor del pH de la solución resultante se ajustó a 3 con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 50 mL, 50 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (100 mg, 34,1%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método C): m/z = 245,2 $[M+H]^+$, 1,208 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–5–(3–cianobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b] [1,4]oxazepin–3–il)tiazol–2–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas B se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 65% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,5 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,93–7,90 (m, 1H), 7,84–7,80 (m, 1H), 7,78–7,71 (m, 1H), 7,70–7,63 (m, 1H), 7,62–7,44 (m, 2H), 7,40–7,20 (m, 3H), 4,88–4,75 (m, 1H), 4,73–4,60 (m, 1H), 4,48–4,37 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,30 (s, 3H). LC–MS (Método V): m/z = 419,2 $[M+H]^+$, 3,361 min.

Ejemplo 165: (S)–1–bencil–5–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ácido 5–fluoro–1H–pirazol–3–carboxílico

Una solución de hidróxido de sodio (2 M, 0,63 mL, 1,26 mmol) se añadió a una mezcla agitada de etil 5–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato (100 mg, 0,63 mmol) en metanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de metanol a presión reducida, la solución resultante se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (80 mg, 97%) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 13,67 (s, 1H), δ 13,49 (s, 1H), δ 6,47 (dd, *J* = 6,3, 2,2 Hz, 1H).

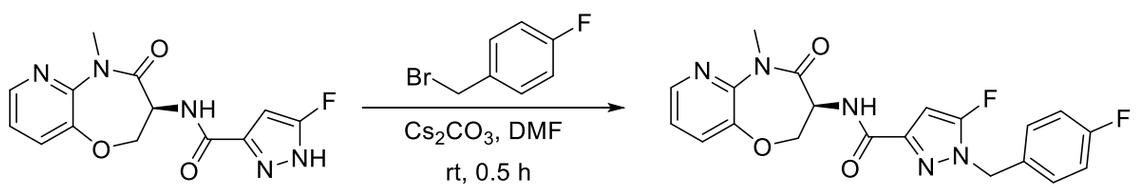
Etapa 2: Preparación de (S)–5–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4] oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (100 mg, 56,8%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 306,1 $[M+H]^+$, 0,898 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–1–bencil–5–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

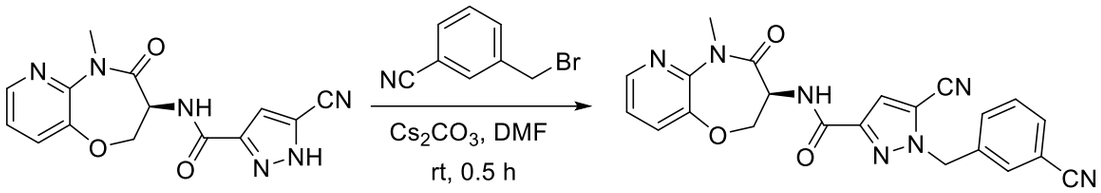
El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, Etapa 4 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: fase A: Agua (0,05% TFA), fase B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B en 7 min; detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,30 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,40–7,20 (m, 6H), 6,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,96 (dd, *J* = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 396,1 $[M+H]^+$, 1,659 min.

Ejemplo 166: (S)–5–fluoro–1–(4–fluorobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



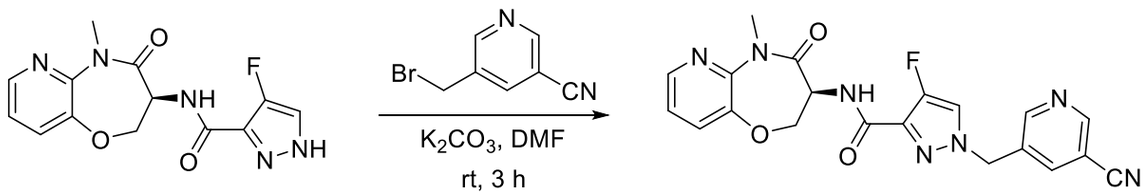
El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, Etapa 4 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C_18 OBD, 5µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (0,05% TFA), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 5% de B al 55% de B durante 7 min; detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,30 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,33–7,25 (m, 3H), 7,14–7,01 (m, 2H), 6,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,96 (dd, *J* = 11,5, 7,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 414,1 $[M+H]^+$, 1,667 min.

Ejemplo 167: (S)–5–ciano–1–(3–cianobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, Etapa 4 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,32 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,87–7,82 (m, 1H), 7,80–7,75 (m, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,65–7,58 (m, 2H), 7,52–7,58 (m, 1H), 7,35–7,28 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,90–4,81 (m, 1H), 4,72–4,63 (m, 1H), 4,54–4,47 (m, 1H), 3,35 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 428,1 $[M+H]^+$, 1,320 min.

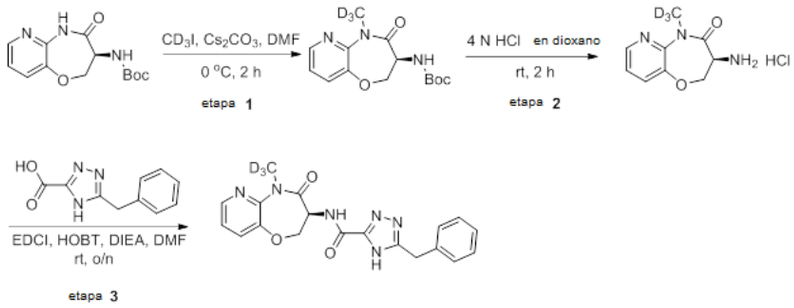
Ejemplo 168: (S)–1–((5–cianopiridin–3–il)metil)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



5–(Bromometil)nicotinonitrilo (35 mg, 0,18 mmol) se añadió a una mezcla agitada de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (45 mg, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol) en N,N–dimetilformamida (4 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, Etapa 4 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 50% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,5 min para obtener el

compuesto del título : ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,02 (dd, *J* = 11,5, 7,2 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 422,0 $[M+H]^+$, 1,328 min.

Ejemplo 169: (S)–5–bencil–N–(5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de (S)–ter–butil (5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido [3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato

Yodometano trideuterado (233,5 mg, 1,61 mmol) se añadió a una mezcla agitada de (S)–ter–butil 4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (450 mg, 1,61 mmol) y carbonato de cesio (629,2 mg, 1,93 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas, 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, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (360 mg, 75,5%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 297,2 $[M+H]^+$, 0,903 min.

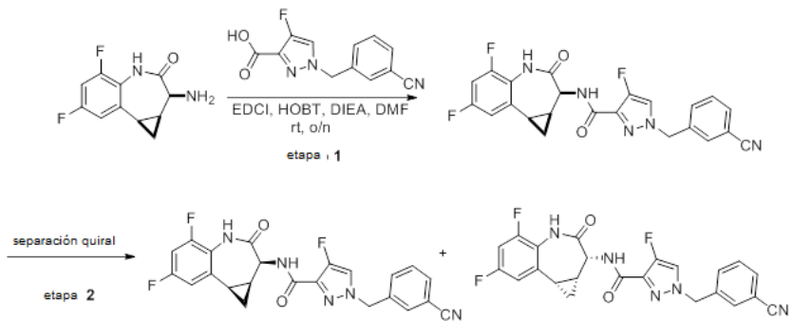
Etapa 2: Preparación de (S)–3–amino–5–trideuteriometil–2,3–dihidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona clorhidrato

(S)–ter–butil (5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato (200 mg, 0,68 mmol) se añadió a una solución de clorhidrato en 1,4–dioxano (4 M, 5 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (140 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método E): m/z = 197,1 $[M+H]^+$, 0,761 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–5–bencil–N–(5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido [3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep $C_{1}8$ OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4CO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 50% de B durante 7 min; detector, UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,33 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38–7,22 (m, 6H), 5,02 (dd, *J* = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 382,1 $[M+H]^+$, 1,371 min.

Ejemplo 170A y 170B: 1–(3–cianobencil)–N–((1aS,2S,8bR)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida y 1–(3–cianobencil)–N–((1aR,2R,8bS)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



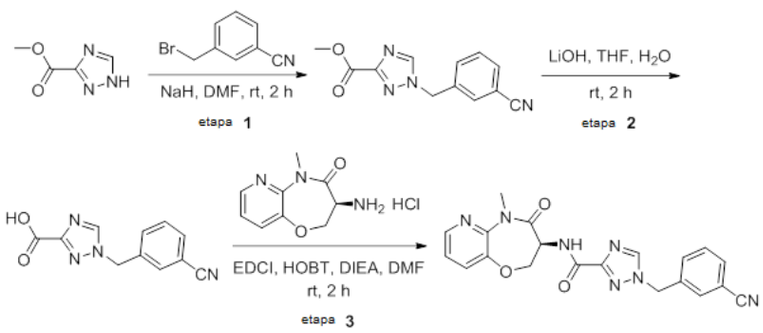
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

El racemato se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: (R,R)WHELK–01 5/100 Kromasilo, 2,11 cm x 25 cm (5 µm); fase móvil A: Hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 60% de B al 60% de B durante 22 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 14,06; Rt2: 18,79 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 170A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 7,88 (d, *J* = 4,4, Hz, 1H), 7,75–7,72 (m, 2H), 7,66–7,63 (m, 1H), 7,61–7,56 (m, 1H), 7,13–7,09 (m, 1H), 6,99–6,92 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,31–2,24 (m, 1H), 2,15–2,09 (m, 1H), 1,66–1,61 (m, 1H), 1,22–1,17 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 452,1 $[M+H]^+$, 1,627 min.

Ejemplo 170B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 7,88 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,74–7,72 (m, 2H), 7,67–7,63 (m, 1H), 7,61–7,56 (m, 1H), 7,13–7,09 (m, 1H), 6,99–6,92 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,29–2,25 (m, 1H), 2,15–2,11 (m, 1H), 1,66–1,60 (m, 1H), 1,22–1,15 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 452,1 $[M+H]^+$, 2,781 min.

Ejemplo 171: (S)–1–(3–cianobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de metil 1–(3–cianobencil)–1H–1,2,4–triazol–3–carboxilato

Hidruro de sodio (60%, 0,38 g, 9,5 mmol) se añadió a una mezcla agitada de metil 1H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (1,0 g, 7,87 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido por adición de 3–(bromometil)benzonitrilo (1,69 g, 8,67 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otra hora a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (600 mg, 31,5%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z =243,1 $[M+H]^+$, 0,925 min.

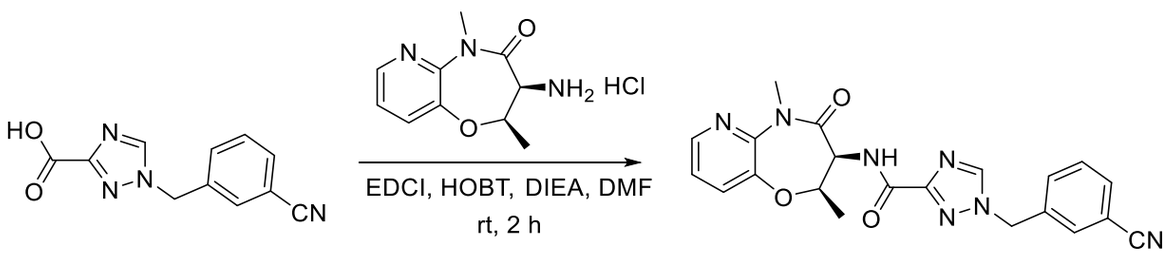
Etapa 2: Preparación de 1–(3–cianobencil)–1H–1,2,4–triazol–3–carboxílico

Una solución de hidróxido de litio (360 mg, 15,0 mmol) en agua (10 ml) se añadió a una mezcla agitada de 1–(3–cianobencil)–1H–1,2,4–triazol–3–carboxilato (600 mg, 2,48 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, la solución resultante se ajustó a pH = 7 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (250 mg, 17,7%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método X): m/z =229,1 $[M+H]^+$, 1,227 min.

Etapa 3: Preparación de (S)–1–(3–cianobencil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–1,2,4–triazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C_{18} OBD 19 x 150 mm 5 µm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 45% de B durante 7 min; 254 nm; Rt: 6 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,64 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,77–7,64 (m, 4H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,03 (dd, *J* = 11,7, 7,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 11,2, 9,6 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 404,2 $[M+H]^+$, 1,371 min.

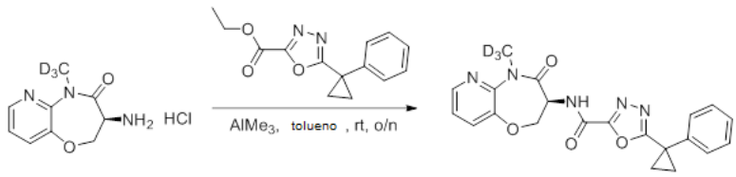
Ejemplo 172: 1–(3–cianobencil)–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C_{18} OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 75% de B durante 7 min; 254 nm; Rt: 6,25 min para obtener el compuesto del

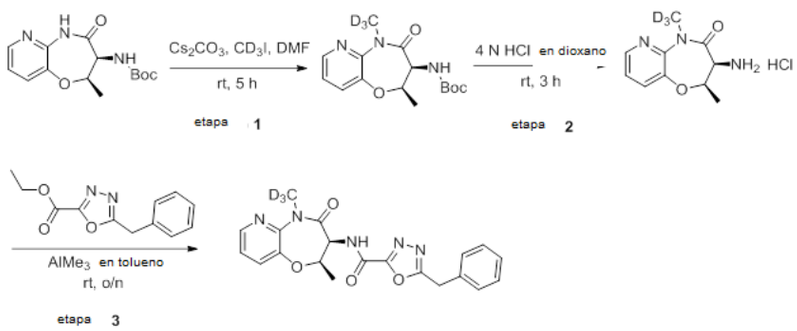
título: ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78–7,65 (m, 4H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,07–5,01 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 418,2 $[M+H]^+$, 1,477 min.

Ejemplo 173: (S)–N–(5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C_18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: fase A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 50% de B durante 7 min; detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,50–7,28 (m, 6H), 4,87–4,62 (m, 2H), 4,50 (dd, *J* = 9,3, 7,1 Hz, 1H), 1,72–1,62 (m, 2H), 1,55–1,44 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 409,1 $[M+H]^+$, 1,624 min.

Ejemplo 174: 5–bencil–N–((2R,3S)–2–metil–5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



Etapa 1: Preparación de ter–butil ((2R,3S)–2–metil–5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato

Yodometano trideuterado (124 mg, 0,85 mmol) se añadió a una mezcla agitada de ter–butil (2R,3S)–2–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–ilcarbamato (250 mg, 0,85 mmol) y carbonato de cesio (278 mg,

0,85 mmol) en N,N–dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/20) para obtener el compuesto del título (230 mg, 87,1%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 311,1 $[M+H]^+$, 1,260 min.

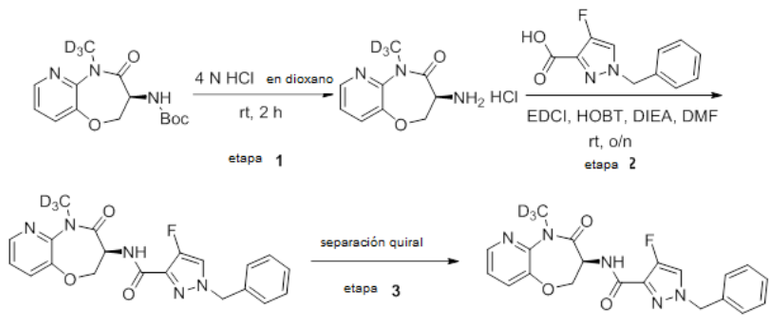
Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (2R,3S)–3–amino–2–imetil–5–trideuterated metil–2,3–dihidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–4(5H)–ona

Ter–butil((2R,3S)–2–metil–5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5tetrahidropirido[3,2– b][1,4]oxazepin–3–il)carbamato (100 mg, 0,32 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4 N, 6,0 mL, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (80 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 211,1 $[M+H]^+$, 0,757 min.

Etapa 3: Preparación de 5–bencil–N–((2R,3S)–2–metil–5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida

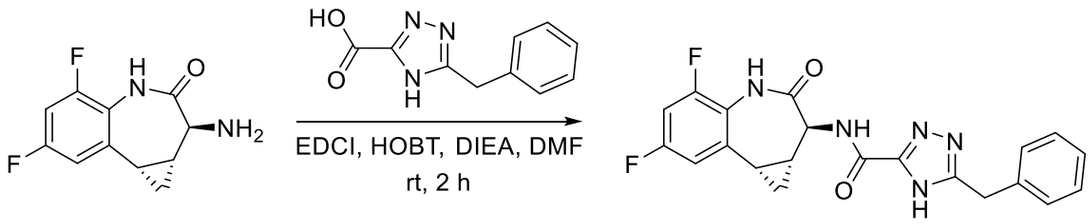
El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep OBD C_18 19 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 75% de B durante 7 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,85 min para obtener el compuesto del título : ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,40–7,28 (m, 6H), 4,98–4,90 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 397,2 $[M+H]^+$, 1,680 min.

Ejemplo 175: (S)–1–bencil–4–fluoro–N–(5–trideuteriometil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



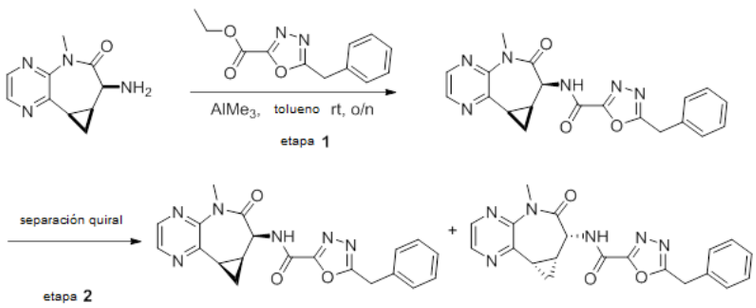
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: fase A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 65% de B durante 7 min; detector, UV 254 nm para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,32 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,42–7,19 (m, 6H), 5,31 (s, 2H), 4,85–4,76 (m, 1H), 4,64 (dd, *J* = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 9,6, 7,4 Hz, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 399,3 $[M+H]^+$, 1,331 min.

Ejemplo 176: 5–bencil–N–((1aR,2S,8bS)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna: XBridge Prep OBD C18 30 x 150 mm 5 µm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 60 mL/min; gradiente: 25% de B al 55% de B durante 7 min; 254 nm; Rt: 6,32 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 14,34 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,35–7,18 (m, 7H), 4,12 (s, 2H), 3,98 (dd, *J* = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,26–2,17 (m, 1H), 1,87–1,77 (m, 1H), 1,13–1,04 (m, 1H), 0,60–0,57 (m, 1H). LC–MS (Método Q): m/z = 410,5 $[M+H]^+$, 1,773 min.

Ejemplo 177A y 177B: 5–bencil–N–((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida y 5–bencil–N–((7R,7aR,8aS)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



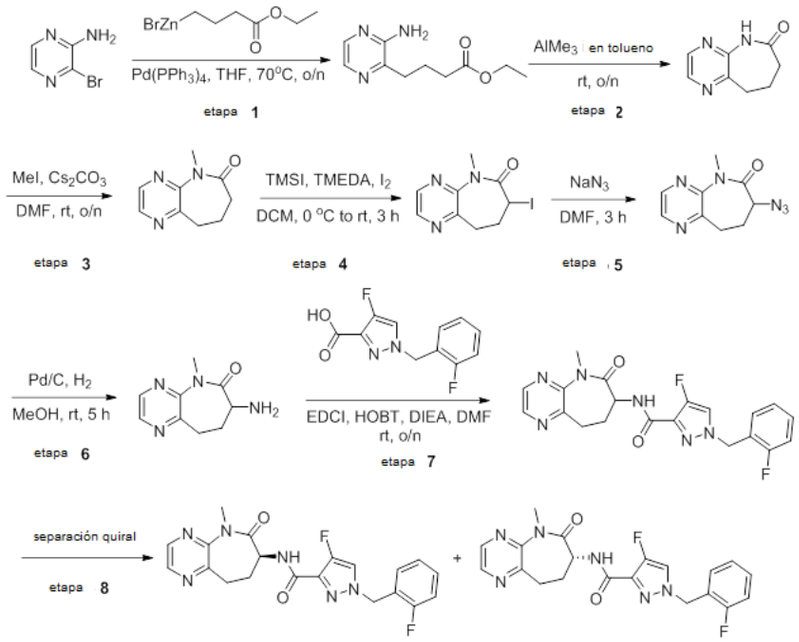
El producto crudo obtenido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

El racemato de 5–bencil–N–(cis–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (40 mg, 0,10 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB S–5 µm, 250 x 20 mm, 5 µm; fase móvil A:Hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 26 min; 220/254 nm; Rt1: 19,32; Rt 2: 23,55 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 177A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,42–8,37 (m, 2H), 7,37–7,25 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,65–2,57 (m, 1H), 2,25–2,17 (m, 1H), 1,55–1,48 (m, 1H), 1,35–1,30 (m, 1H). LCMS (Método D): m/z = 391,1 $[M+H]^+$, 1,231 min.

Ejemplo 177B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,42–8,37 (m, 2H), 7,36–7,25 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,64–2,56 (m, 1H), 2,24–2,16 (m, 1H), 1,54–1,46 (m, 1H), 1,34–1,28 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 391,1 $[M+H]^+$, 1,225 min.

Ejemplo 178A y 178B: (S)–4–fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida y (R)–4–fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 4–(3–aminopirazin–2–il)butanoato

Una solución de bromuro de (4–etoxi–4–oxobutil)zinc (II) en tetrahidrofurano (0,5 M, 26,0 mL, 13,0 mmol) se añadió a una mezcla de 3–bromopirazin–2–amina (1,0 g, 5,8 mmol) y tetrakis(trifenilfosfanil)paladio (0,67 g, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (0,45 g, 37,0%) en forma de un aceite amarillo claro. LC–MS (Método S): m/z = 210,2 $[M+H]^+$, 0,592 min.

Etapa 2: Preparación de 8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona

Una solución de trimetilaluminio en tolueno (2 M, 6,0 mL, 12,0 mmol) se añadió a una mezcla agitada de etil 4–(3–aminopirazin–2–il)butanoato (450 mg, 2,2 mmol) en tolueno (20 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (0,32 g, 91,0%) en forma de un sólido amarillo claro. LC–MS (Método S): m/z = 164,2 $[M+H]^+$, 0,473 min.

Etapa 3: Preparación de 5–metil–8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona

Yodometano (313 mg, 2,2 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona (320 mg, 2,0 mmol) y carbonato de cesio (717 mg, 2,2 mmol) en N,N–dimetilformamida (15 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/10) para obtener el compuesto del título (300 mg, 87,0%) en forma de un sólido amarillo claro. LC–MS (Método S): m/z = 178,1 $[M+H]^+$, 0,570 min.

Etapa 4: Preparación de 7–yodo–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona

A una mezcla de 5–metil–8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona (300 mg, 1,70 mmol) y N,N,N',N'–tetrametiletilendiamina (1,97 g, 17,0 mmol) en diclorometano (80 mL) a 0 ^oC se añadió yodotrimetilsilano (2,38 g, 17,0 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 ^oC, seguido por adición de una solución de yodo (0,65 g, 2,6 mmol) en diclorometano (100 mL) gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (450 mg crudo, 87,7%) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 304,1 $[M+H]^+$, 0,610 min.

Etapa 5: Preparación de 7–azido–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona

Azida sódica (290 mg, 4,47 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 7–yodo–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona (450 mg, 1,49 mmol) en N,N–dimetilformamida (50 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (260 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 219,1 $[M+H]^+$, 0,600 min.

Etapa 6: Preparación de 7–amino–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona

7–Azido–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–6(7H)–ona (260 mg, 1,2 mmol) en metanol (20 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 26 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (200 mg, 88%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método S): m/z = 193,1 $[M+H]^+$, 0,356 min.

Etapa 7: Preparación de 4–fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield C_{18} OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 50% de B en 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,82 min para obtener el compuesto del título (30 mg, 28%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método O): m/z = 413,1 $[M+H]^+$, 1,396 min.

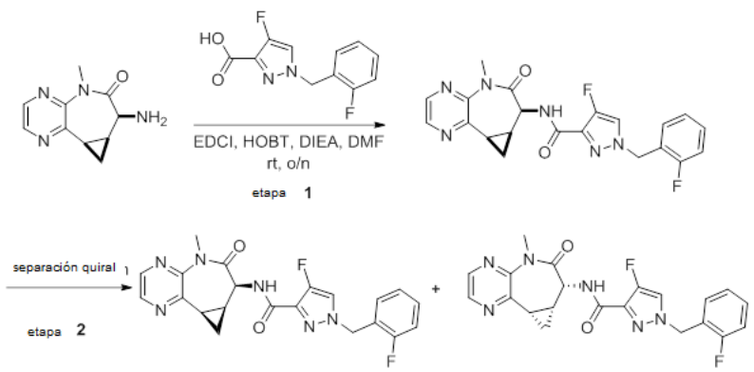
Etapa 8: Preparación de (S)–4–fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9– tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida y (R)–4–fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El racemato de 4–fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–(5–metil–6–oxo– 6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (30,0 mg, 0,07 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B en 30 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 17,00 min; Rt2: 24,16 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 178A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,34–7,29 (m, 1H), 7,24–7,15 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,58–4,52 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18–3,08 (m, 1H), 3,04–2,98 (m, 1H), 2,80–2,69 (m, 1H), 2,41–2,31 (m, 1H). LC–MS (Método T): m/z = 413,1 $[M+H]^+$, 1,198 min.

Ejemplo 178B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,34–7,29 (m, 1H), 7,25–7,15 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,58–4,52 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,19–3,08 (m, 1H), 3,05–2,98 (m, 1H), 2,81–2,69 (m, 1H), 2,41–2,32 (m, 1H). LC–MS (Método X): m/z = 413,1 $[M+H]^+$, 2,354 min.

Ejemplo 179A y 179B: 4–fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida y 4–fluoro–1–(2–fluorobencil)–N–((7R,7aR,8aS)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



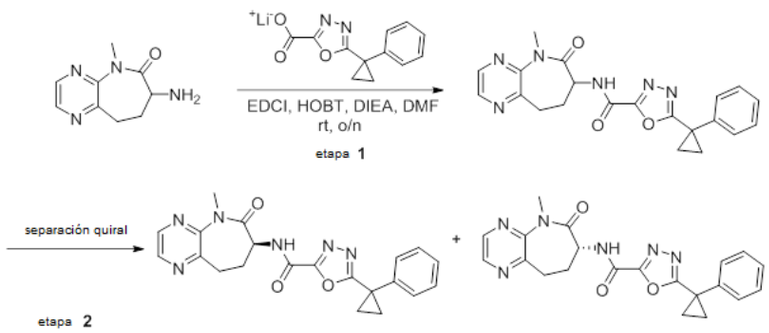
El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

El racemato se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B en 38 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 22,995; Rt2: 30,882 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 179A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,30 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,34–7,27 (m, 1H), 7,25–7,20 (m, 1H), 7,13–7,04 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,54–2,47 (m, 1H), 2,17–2,10 (m, 1H), 1,43–1,37 (m, 1H), 1,22–1,15 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 425,0 $[M+H]^+$, 1,679 min.

Ejemplo 179B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,42 (dd, *J* = 3,2, 6,8 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,45–7,39 (m, 1H), 7,37–7,32 (m, 1H), 7,25–7,16 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,65–2,58 (m, 1H), 2,28–2,22 (m, 1H), 1,54–1,49 (m, 1H), 1,33–1,27 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 425,0 $[M+H]^+$, 1,684 min.

Ejemplo 180A y 180B: (S)–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida y (R)–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) para obtener el compuesto del título.

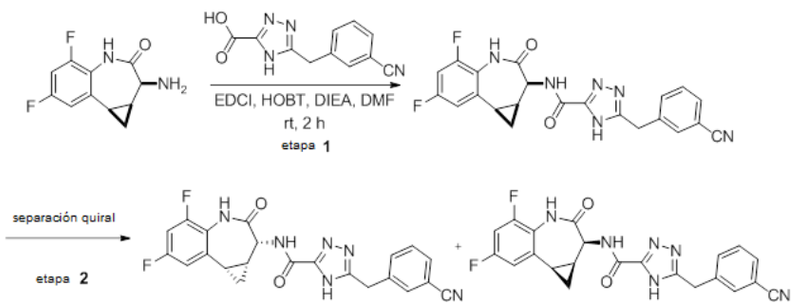
El racemato de N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–5–(1–fenilciclopropil)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (30 mg, 0,08 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: MeOH; tasa

de flujo: 20 mL/min; gradiente: 100% de B al 100% de B durante 16 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 10,459 min; Rt 2: 12,463 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 180A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48–7,46 (m, 2H), 7,41–7,31 (m, 3H), 4,57–4,51 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,18–3,09 (m, 1H), 3,05–2,99 (m, 1H), 2,74–2,63 (m, 1H), 2,50–2,41 (m, 1H), 1,80–1,77 (m, 2H), 1,59–1,55 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 405,0 $[M+H]^+$, 1,260 min.

Ejemplo 180B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49–7,46 (m, 2H), 7,42–7,31 (m,3H), 4,57–4,50 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18–3,09 (m, 1H), 3,06–2,99 (m, 1H), 2,74–2,63 (m, 1H), 2,50–2,40 (m, 1H), 1,81–1,77 (m, 2H), 1,60–1,55 (m, 2H). LC–MS (Método D): m/z = 405,0 $[M+H]^+$, 1,261 min.

Ejemplo 181A y 181B: 5–(3–cianobencil)–N–((1aR,2R,8bS)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida y 5–(3–cianobencil)–N–((1aS,2S,8bR)–5,7–difluoro–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield C_18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A:Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 53% de B durante 8 min; 254 & 220 nm Rt: 7,43 min para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

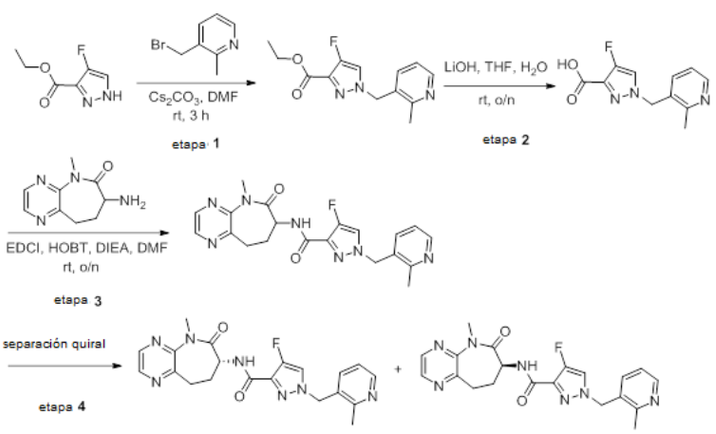
El racemato se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A:

Hexano:DCM=5:1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 16 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 23 min; 254 & 220 nm; Rt1: 9,885; Rt2: 16,633 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 181A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 7,71 (s, 1H), 7,65–7,61 (m, 2H), 7,54–7,48 (m, 1H), 7,18–7,05 (m, 1H), 6,99–6,90 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,31–2,22 (m, 1H), 2,15–2,07 (m, 1H), 1,74–1,63 (m, 1H), 1,24–1,14 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 435,4 $[M+H]^+$, 1,200 min.

Ejemplo 181B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 7,70 (s, 1H), 7,66–7,62 (m, 2H), 7,55–7,49 (m, 1H), 7,19–7,07 (m, 1H), 6,98–6,91 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,32–2,23 (m, 1H), 2,16–2,07 (m, 1H), 1,67–1,59 (m, 1H), 1,23–1,14 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 435,1 $[M+H]^+$, 3,354 min.

Ejemplo 182A y 182B: (R)–4–fluoro–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxamida y (S)–4–fluoro–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de etil 4–fluoro–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxilato

3–(Bromometil)–2–metilpiridina (283 mg, 1,52 mmol) se añadió a una mezcla agitada de etil 4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxilato (200 mg, 1,27 mmol) y carbonato de cesio (1,24 g, 3,80 mmol) en N,N–dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se neutralizó por adición de agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) para obtener el compuesto del título (300 mg, 90,9%) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 264,1 $[M+H]^+$, 1,291 min.

Etapa 2: Preparación de ácido 4–fluoro–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxílico

Hidróxido de litio (82 mg, 3,42 mmol) se añadió a una mezcla de etil 4–fluoro–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxilato (300 mg, 1,14 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) y agua (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de tetrahidrofurano a presión reducida, la solución resultante se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (220 mg crudo) en forma de un sólido blanco. LC–MS (Método C): m/z = 236,0 $[M+H]^+$, 0,365 min.

Etapa 3: Preparación de 4–fluoro–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield C_{18} OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 33% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7,28 min para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método Y): m/z = 410,2 $[M+H]^+$, 0,841 min.

Etapa 4: Preparación de (R)–4–fluoro–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxamida y (S)–4–fluoro–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxamida

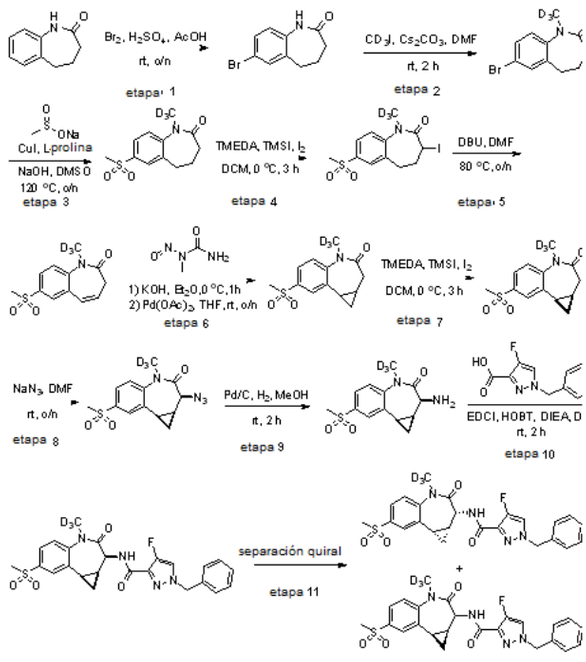
El racemato de 4–fluoro–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1–((2–metilpiridin–3–il)metil)–1H–pirazol–3–carboxamida

(40 mg, 0,10 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50 B% al 50 B% durante 13 min; UV 254 & 220 nm; Rt 1: 9,428 min; Rt 2: 11,106 min para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 182A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,42–8,39 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,51–7,48 (m, 1H), 7,33–7,29 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,58–4,53 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18–3,08 (m, 1H), 3,04–2,98 (m, 1H), 2,81–2,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,42–2,31 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 410,0 $[M+H]^+$, 0,715 min.

Ejemplo 182B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,42–8,39 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,52–7,48 (m, 1H), 7,34–7,29 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,58–4,53 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,18–3,07 (m, 1H), 3,05–2,98 (m, 1H), 2,81–2,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,42–2,30 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 410,0 $[M+H]^+$, 0,720 min.

Ejemplo 183A y 183B: 1–bencil–4–fluoro–N–((1aR,2R,8bS)–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida y 1–bencil–4–fluoro–N–((1aS,2S,8bR)–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Etapa 1: Preparación de 7–bromo–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona

Una solución de bromo (8 mL, 155 mmol) en ácido acético (100 mL) se añadió a una solución de 4,5–Dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona (10 g, 62 mmol) y sulfúrico (5 mL) en ácido acético (100 mL) gota a gota a 0 ºC. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 mL), se neutralizó con amonio hidróxido (28%, 100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 99/1) para obtener el compuesto del título (11,5 g, 77%) en forma de un aceite incoloro. LC–MS (Método C): m/z =240,0 $[M+H]^+$, 1,152 min.

Etapa 2: Preparación de 7–bromo–1–trideuteriometil–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona

Yodometano trideuterado (5,9 g, 41 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 7–bromo–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona (9 g, 38 mmol) y carbonato de cesio (13,4 g, 41 mmol) en N,N–dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano, 1/20) para obtener el compuesto del título (7,2 g, 75%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z =257,1 $[M+H]^+$, 1,234 min.

Etapa 3: Preparación de 1–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona

Yoduro cuproso (304 mg, 1,6 mmol) se añadió a una mezcla de 7–bromo–1–trideuteriometil–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona (4,1 g, 16 mmol), L–prolina (368 mg, 3,2 mmol), hidróxido de sodio (64 mg, 1,6 mmol) y metansulfinato de sodio (8,16 g, 80 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120 ºC. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna

(metanol/diclorometano, 1/20) para obtener el compuesto del título (2,7 g, 66%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método C): m/z =257,1 $[M+H]^+$, 0,907 min.

Etapa 4: Preparación de 3–yodo–1–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona

N^1,N^1,N^2,N^2–tetrametiletan–1,2–diamina (3,8 g, 33 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 1–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona (2,7 g, 11 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0 ºC, seguido por adición de yodotrimetilsilano (6,6 g, 33 mmol) gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar durante 1 hora a 0 ºC, una solución de yodo (4,2 g, 16,5 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 ºC, se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano) para obtener el compuesto del título (3,5 g, 88%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 382,9 $[M+H]^+$, 0,826 min.

Etapa 5: Preparación de metil–7–(metilsulfonil)–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona 1–trideuterada

1,8–Diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (3,8 g, 25,2 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3–yodo–metil–7–(metilsulfonil)–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona 1–trideuterada (3,2 g, 8,4 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 ºC, se neutralizó por adición de agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano) para obtener el compuesto del título (1,8 g, 85%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método T): m/z = 255,2 $[M+H]^+$, 0,698 min.

Etapa 6: Preparación de 4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona

1–Metil–1–nitrosourea (7,4 g, 70 mmol) se añadió a una solución de hidróxido de potasio (14 g, 350 mmol) en agua (21 mL) y éter (100 mL) a 0 ºC. La mezcla

resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y luego la fase orgánica se separaron para proporcionar una solución de diazometano en éter (100 mL). La solución de diazometano (100 ml) se añadió a la mezcla de 1–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–1H–benzo[b]azepin–2(3H)–ona (1,8 g, 7 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) gota a gota, seguido por adición de una mezcla de paladio diacetato (158 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,5 g crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método E): m/z = 268,9 $[M+H]^+$, 0,757 min.

Etapa 7: Preparación de trans–2–yodo–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona

N^1,N^1,N^2,N^2–tetrametiletan–1,2–diamina (1,95 g, 16,8 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa [d]azepin–3(4H)–ona (1,5 g, 5,6 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0 °C, seguido por adición de yodotrimetilsilano (3,4 g, 16,8 mmol) gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, una solución de yodo (2,1 g, 8,4 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio acuoso (5%, 40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,6 g crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 394,9 $[M+H]^+$, 0,892 min.

Etapa 8: Preparación de cis–2–azido–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona

Azida sódica (390 mg, 6 mmol) se añadió a una mezcla agitada de trans–2–yodo–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona (1,6 g, 4 mmol) en N,N–dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío

para obtener el compuesto del título (800 mg crudo) en forma de un aceite amarillo. LC–MS (Método S): m/z = 309,9 $[M+H]^+$, 0,855 min.

Etapa 9: Preparación de cis–2–amino–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona

Una solución de cis–2–azido–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–1,1a,2,8b–tetrahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–3(4H)–ona (800 mg, 2,59 mmol) en metanol (30 mL) se hidrogenó en la presencia de paladio sobre carbón (10%, 100 mg) bajo atmósfera de hidrógeno (2–3 atm). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (diclorometano) para obtener el compuesto del título (500 mg, 68%) en forma de un sólido amarillo. LC–MS (Método F): m/z = 283,9 $[M+H]^+$, 0,715 min.

Etapa 10: Preparación de 1–bencil–4–fluoro–N–(cis–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge Prep $C_1$8, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCNtasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 32% de B al 55% de B durante 8 min; 254 & 220 nm; Rt: 7,38 min para obtener el compuesto del título. LC–MS (Método E): m/z = 486,1 $[M+H]^+$, 1,037 min.

Etapa 11: Preparación de 1–bencil–4–fluoro–N–((1aR,2R,8bS)–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida y 1–bencil–4–fluoro–N–((1aS,2S,8bR)–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida

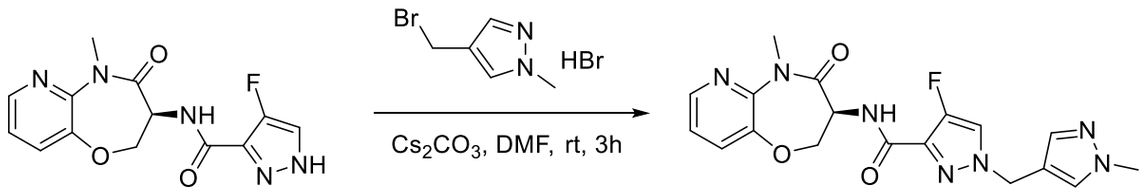
El racemato de 1–bencil–4–fluoro–N–(cis–4–trideuteriometil–7–(metilsulfonil)–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–1H–pirazol–3–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B:

EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 22 min; 254 & 220 nm; Rt1: 10,61; Rt2: 16,166 para obtener los compuestos del título:

Ejemplo 183A (primer isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42–7,31 (m, 5H), 5,33 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,47–2,37 (m, 1H), 2,15–2,06 (m, 1H), 1,38–1,30 (m, 1H), 1,26–1,17 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 486,1 $[M+H]^+$, 3,132 min.

Ejemplo 183B (segundo isómero eluido): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43–7,30 (m, 5H), 5,33 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,47–2,37 (m, 1H), 2,15–2,07 (m, 1H), 1,37–1,31 (m, 1H), 1,28–1,17 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 486,1 $[M+H]^+$, 1,390 min.

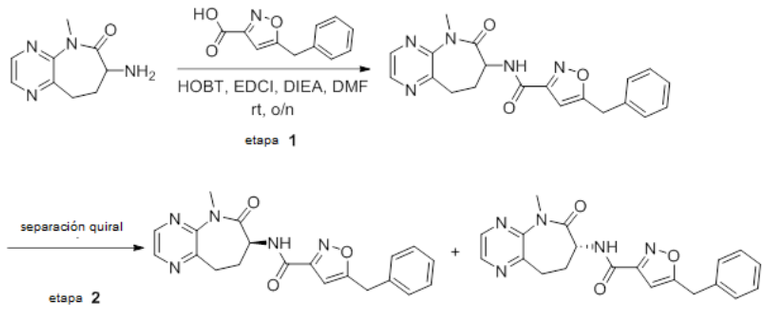
Ejemplo 184: (S)–4–fluoro–1–((1–metil–1H–pirazol–4–il)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



Carbonato de cesio (453 mg, 1,39 mmol) se añadió a una mezcla agitada de (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida (100 mg, 0,33 mmol) y 4–(bromometil)–1–metil–1H–pirazol clorhidrato (208 mg, 0,82 mmol) en N,N–dimetilformamida (7 mL). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna; Xbridge Prep $C_1$8, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A; Agua (0,1 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B; MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 15% de B al 36% de B durante 10 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,37 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,91–4,81 (m, 1H),

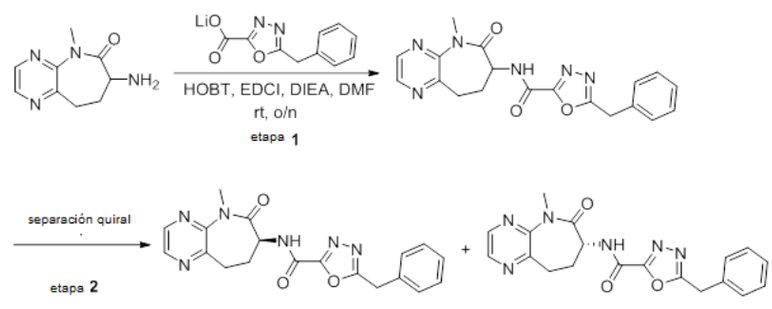
4,69 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 9,6, 7,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 400,0 $[M+H]^+$, 1,357 min.

Ejemplo 188: (S)–5–bencil–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)isoxazol–3–carboxamida



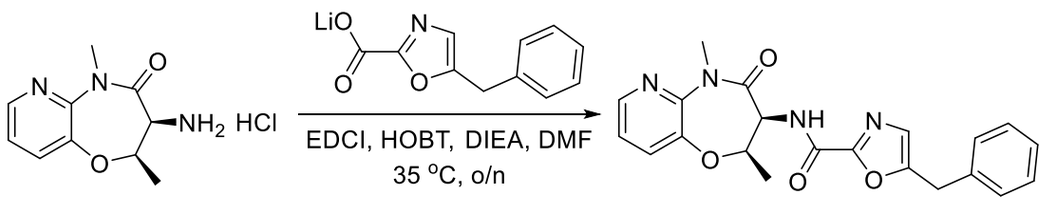
El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/hexano, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método E): m/z = 378,2 $[M+H]^+$, 0,998 min. El racemato de 5–bencil–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)isoxazol–3–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano: DCM = 5 : 1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 15 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B en 20 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 11,1; Rt2: 15,01 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,48–8,35 (m, 2H), 7,35–7,23 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 4,48 (dd, *J* = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,15–3,05 (m, 1H), 3,02–2,95 (m, 1H), 2,72–2,61 (m, 1H), 2,43–2,34 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 378,0 $[M+H]^+$, 1,645 min.

Ejemplo 190: (S)–5–bencil–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



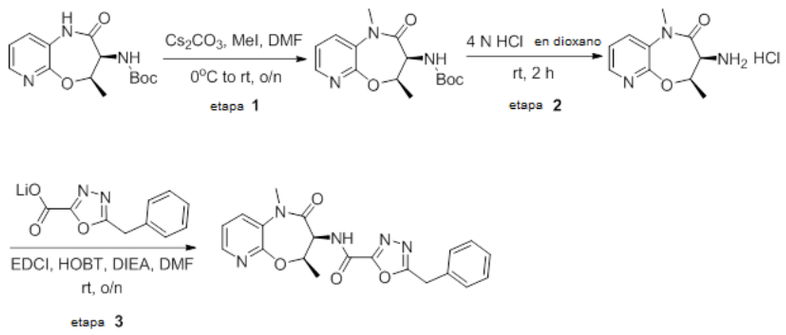
El residuo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/hexano, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método C): m/z = 378,1 $[M+H]^+$, 1,141 min. El racemato de 5–bencil–N–(5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H– pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano: DCM=5: 1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 15 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B en 20 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 11,1; Rt2: 15,01 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,46 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,37–7,26 (m, 5H), 4,53 (dd, *J* = 12,0, 7,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,18–3,06 (m, 1H), 3,03–2,97 (m, 1H), 2,73–2,62 (m, 1H), 2,49–2,39 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 379,1 $[M+H]^+$, 1,072 min.

Ejemplo 192: 5–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)oxazol–2–carboxamida



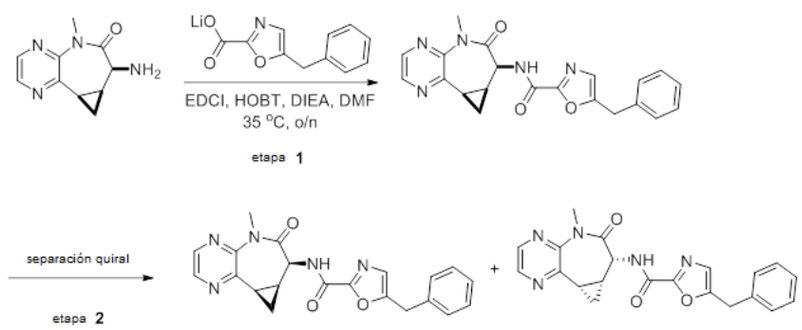
El producto crudo obtenido se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge Prep C$_1$8, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35% de B al 66% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,98 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD –*d*$_4$) δ 8,34 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38–7,22 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 5,07–4,96 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 393,1 $[M+H]^+$, 1,524 min.

Ejemplo 193: 5–bencil–N–((3S,4R)–1,4–dimetil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidropirido[2,3–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,22–8,19 (m, 1H), 7,94–7,90 (m, 1H), 7,43–7,39 (m, 1H), 7,35–7,26 (m, 5H), 5,14–5,07 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 394,1 $[M+H]^+$, 1,202 min.

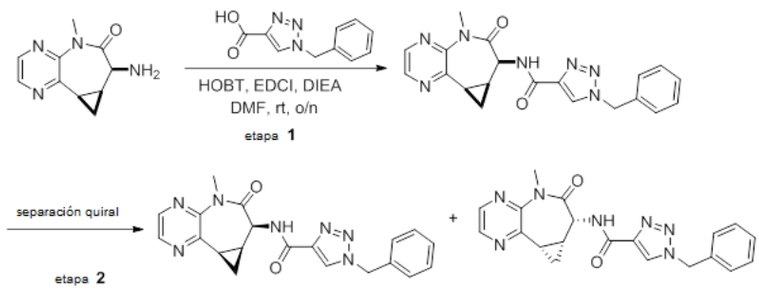
Ejemplo 194: 5–bencil–N–((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)oxazol–2–carboxamida



El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método E): m/z = 390,2 $[M+H]^+$, 1,018 min. El racemato de 5–bencil–N–cis–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–oxazol–2–carboxamida (50 mg, 0,13 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: MTBE, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30 B a 30 B en 15 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 7,635; Rt2: 9,685 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,45–8,40 (m, 2H), 7,39– 7,23 (m,

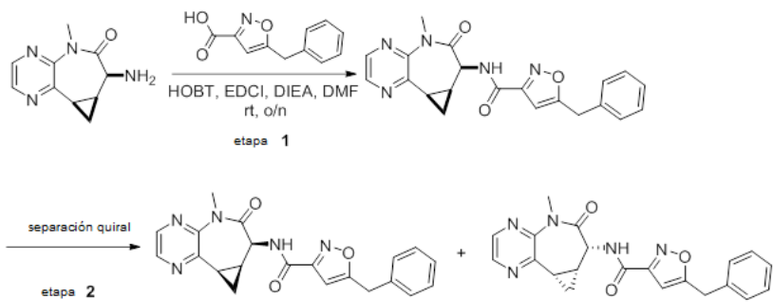
5H), 7,04 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,67–2,59 (m, 1H), 2,28–2,20 (m, 1H), 1,57–1,50 (m, 1H), 1,37–1,28 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 390,1 $[M+H]^+$, 1,361 min.

Ejemplo 195: 1–bencil–N–((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxamida



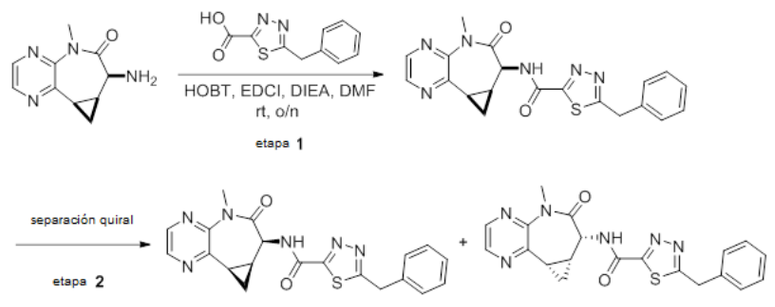
El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/hexano, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método E): m/z = 390,2 $[M+H]^+$, 0,932min. El racemato de 5–bencil–N–cis–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidro–ciclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1H–1,2,3–triazol–2–carboxamida (50 mg, 0,129 mmol) se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: IPA; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 20 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 11,273; Rt2: 15,609 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,42–8,38 (m, 3H), 7,41–7,32 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,64–2,57 (m, 1H), 2,26–2,20 (m, 1H), 1,54–1,49 (m, 1H), 1,33–1,26 (m, 1H). LC–MS (Método J): m/z = 390,1 $[M+H]^+$, 1,162 min.

Ejemplo 197: 5–bencil–N–((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)isoxazol–3–carboxamida



El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/hexano, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método E): m/z = 390,2 $[M+H]^+$, 1,072 min. El racemato de 5–bencil–N–cis–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidro–ciclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–isoxazol–2–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano : DCM= 5: 1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 15 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B en 24 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 15,4 ; Rt2: 19,4 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,42–8,38 (m, 2H), 7,36–7,24 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,64–2,57 (m, 1H), 2,24–2,17 (m, 1H), 1,53–1,48 (m, 1H), 1,32–1,26 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 390,0 $[M+H]^+$, 1,747 min.

Ejemplo 198: 5–bencil–N–((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida

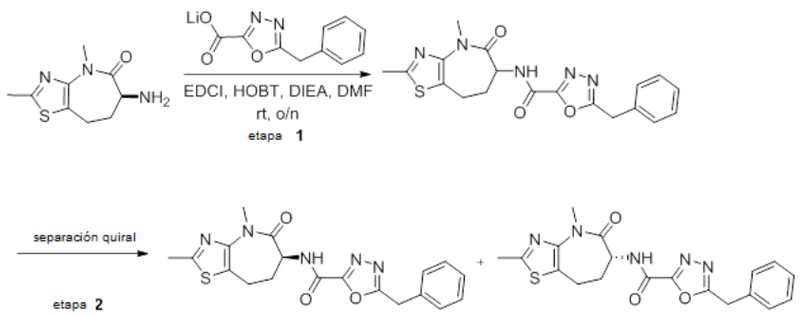


El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/hexano, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método E): m/z = 407,1 $[M+H]^+$, 1,017 min.

El racemato de 5–bencil–N–(cis–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak

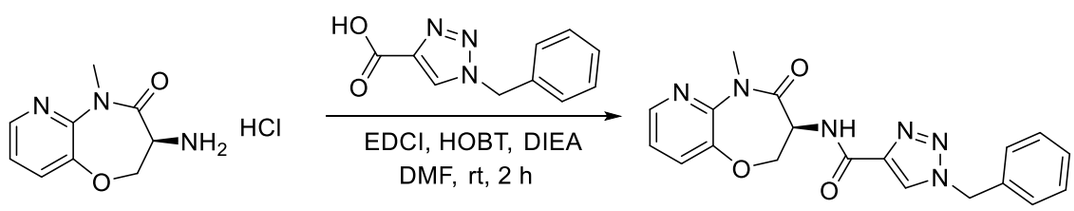
ID–2, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: MTBE, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 30% de B durante 26 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 19,418; Rt2: 22,874 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,41–8,37 (m, 2H), 7,38–7,26 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,65–2,58 (m, 1H), 2,28–2,22 (m, 1H), 1,56–1,50 (m, 1H), 1,34–1,27 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 407,1 $[M+H]^+$, 1,680 min.

Ejemplo 200: (S)–5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–6–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



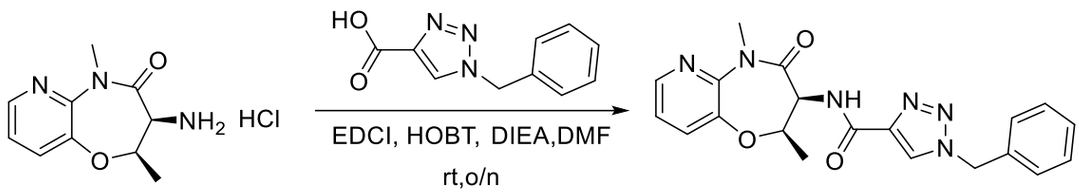
El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método D): m/z = 398,10 $[M+H]^+$, 1,284 min. El racemato de 5–bencil–N–(2,4–dimetil–5–oxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–tiazolo[4,5–b]azepin–6–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 13 min; UV 220 & 254 nm; Rt1: 7,88; Rt2: 10,109 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 7,41–7,24 (m, 5H), 4,65 (dd, *J* = 11,5, 6,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,06–2,84 (m, 2H), 2,72–2,54 (m, 4H), 2,46–2,33 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 398,10 $[M+H]^+$, 1,283 min.

Ejemplo 201: (S)–1–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxamida



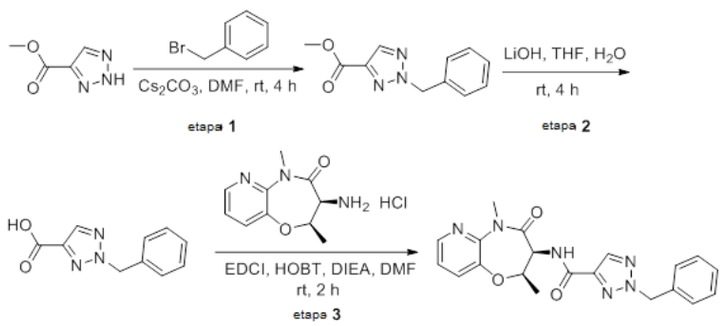
El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 2/1) para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD –d_4) δ 8,41–8,33 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,45–7,28 (m, 6H), 5,66 (s, 2H), 5,04 (dd, *J* = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 379,1 $[M+H]^+$, 1,239 min.

Ejemplo 203: 1–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–1,2,3–triazol–4–carboxamida



El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge Prep $C_1$8, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 25% de B al 66% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,68 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,27 (s, 1H), 8,23–8,20 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29–7,17 (m, 6H), 5,54 (s, 2H), 4,97–4,85 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LC–MS (Método Q): m/z = 393,2 $[M+H]^+$, 1,354 min.

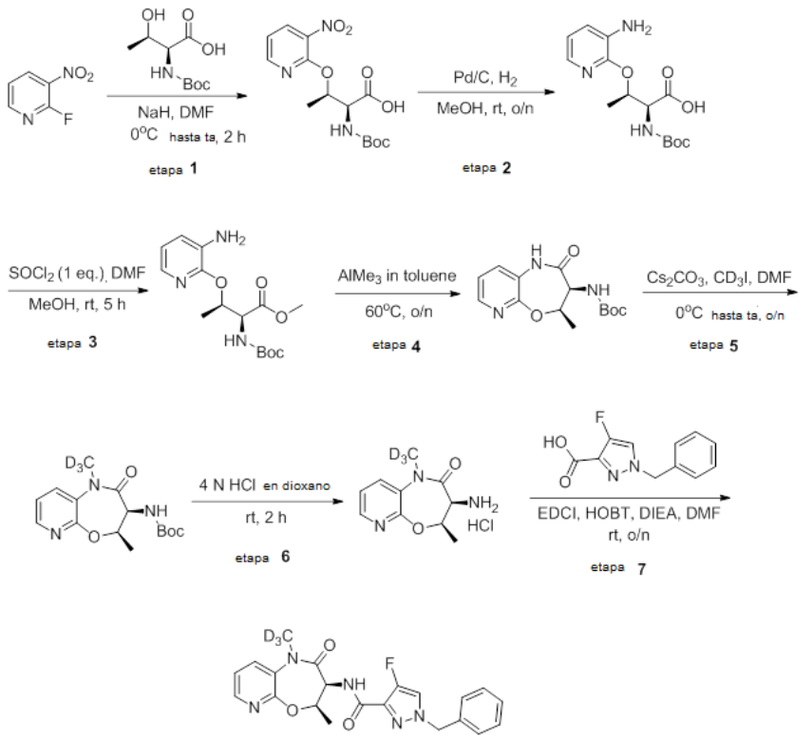
Ejemplo 204: 2–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–2H–1,2,3–triazol–4–carboxamida



El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge Prep $C_1$8, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 35 % de B al 72 % de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 5,95 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,32 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H),

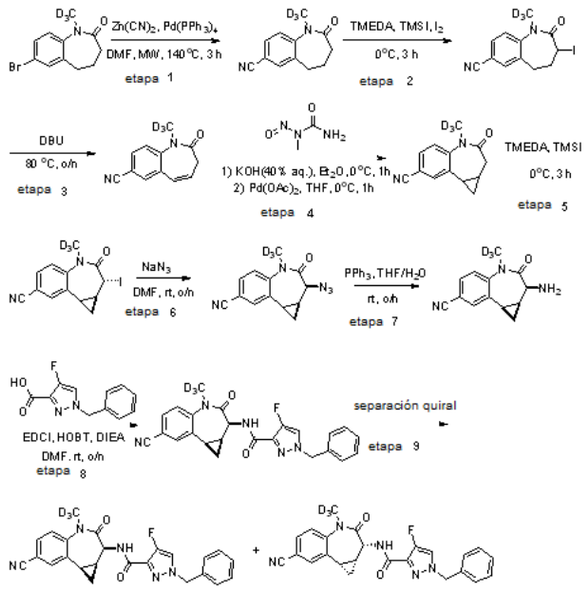
7,68 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,40–7,27 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 5,09–4,97 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 393,10 $[M+H]^+$, 1,479 min.

Ejemplo 205: 1–bencil–N–((3S,4R)–1–trideuteriometil–4–metil–2–oxo–1,2,3,4–tetrahidropirido[2,3–b][1,4]oxazepin–3–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



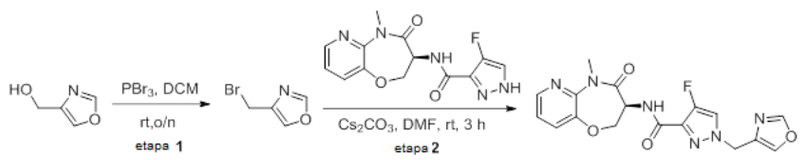
El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Kinetex 5 µm EVO C18 OBD, 21,2 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: Agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 25 mL/min; gradiente: 30% de B al 60% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7,52 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,23 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,46–7,32 (m, 6H), 5,35 (s, 2H), 5,18–5,07 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método O): m/z = 413,2 $[M+H]^+$, 1,472 min.

Ejemplo 206: 1–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–7–ciano–4–trideuteriometil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida



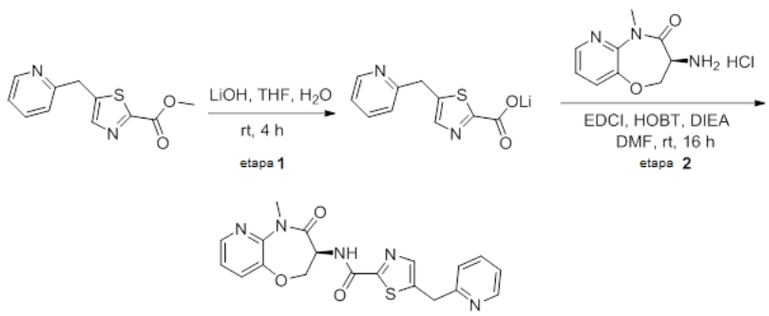
El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/hexano, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método C): m/z = 433,1 $[M+H]^+$, 1,078 min. El racemato de 1–bencil–N–(cis–7–ciano–4–trideuteriometil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrobenzo[b]ciclopropa[d]azepin–2–il)–4–fluoro–1H–pirazol–3–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IA, 2,12 x 15 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexano, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 50% de B al 50% de B durante 18 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 8,283; Rt2: 14,011 para obtener el compuesto del título como el segundo isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,15 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41–7,28 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 4,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,39–2,32 (m, 1H), 2,03–1,96 (m, 1H), 1,19–1,14 (m, 1H), 1,12–1,08 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 433,2 $[M+H]^+$, 1,321 min.

Ejemplo 209: (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1–(oxazol–4–ilmetil)–1H–pirazol–3–carboxamida



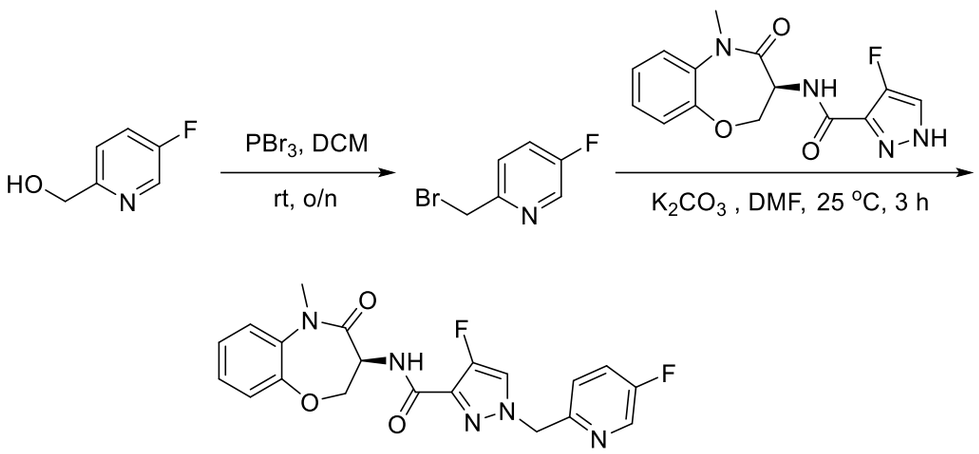
El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge Prep C_18; 19 x 150 mm; 5 µm; fase móvil A: Agua (0,1% de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/ min; gradiente: 21% de B al 25 % de B durante 10 min; UV 254 & 220 nm para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,40 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,8,1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 0,9 Hz,1H), 8,04 (d, *J* = 4,5 Hz,1H), 7,70 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,89–4,78 (m, 1H), 4,67 (dd, *J* = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 9,6, 7,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H). LC–MS (Método T): m/z = 387,2 $[M+H]^+$, 0,973 min.

Ejemplo 213: (S)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–5–(piridin–2–ilmetil)tiazol–2–carboxamida



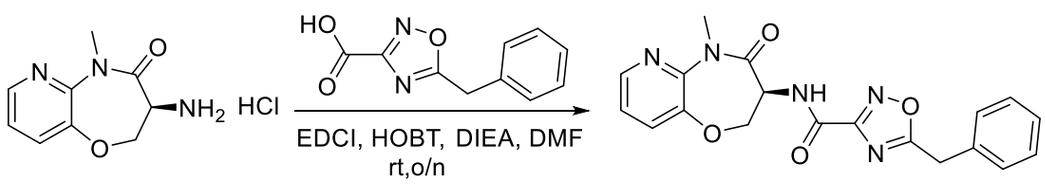
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos en la presente usando el material de partida apropiado. El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,51–8,48 (m, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84–7,77 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,44–7,38 (m, 1H), 7,34–7,27 (m, 2H), 4,97 (dd, *J* = 11,5, 7,2 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 396,0 $[M+H]^+$, 1,786 min.

Ejemplo 214: (S)–4–fluoro–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



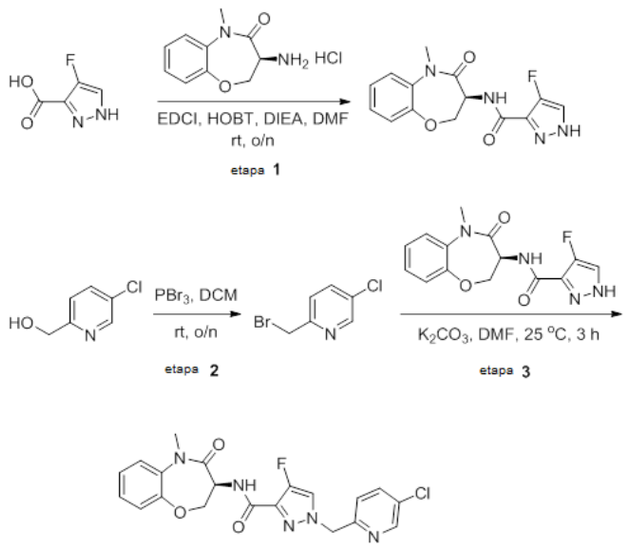
El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Gemini–NX/5u, C_{18} 150 x 21,2 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 45% de B al 50% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7,33 para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,65–7,58 (m, 1H), 7,44–7,20 (m, 5H), 5,43 (s, 2H), 4,97 (dd, *J* = 11,4, 7,5 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 9,9, 7,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 414,1 $[M+H]^+$, 1,579 min.

Ejemplo 215: (S)–5–bencil–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,2,4–oxadiazol–3–carboxamida



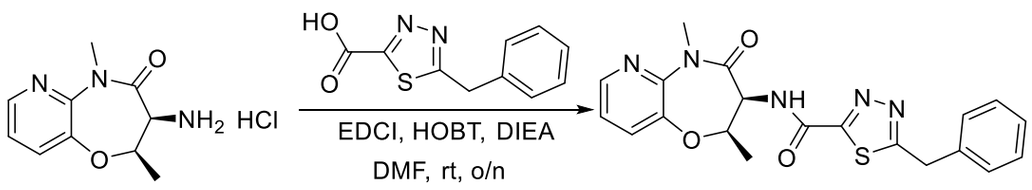
El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge Prep C_{18}, 5 µm, 19 x 150 mm ; fase móvil A: Agua (0,1% de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30 % de B al 60 % de B durante 8 min ; UV 254 & 220 nm ; Rt: 6,65 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,36–8,31 (m, 1H), 7,69–7,63 (m, 1H), 7,40–7,26 (m, 6H), 5,07–4,97 (m, 1H), 4,71–4,62 (m, 1H), 4,60–4,49 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 380,1 $[M+H]^+$, 1,322 min.

Ejemplo 216: (S)–1–((5–cloropiridin–2–il)metil)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Gemini–NX/5u, C_{18} 150 x 21,2 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 55% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 6,73 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 2H), 7,42–7,35 (m, 1H), 7,32–7,17 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 4,94 (dd, *J* = 11,4, 7,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 9,9, 7,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 11,7, 10,2 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 430,1 $[M+H]^+$, 1,673 min.

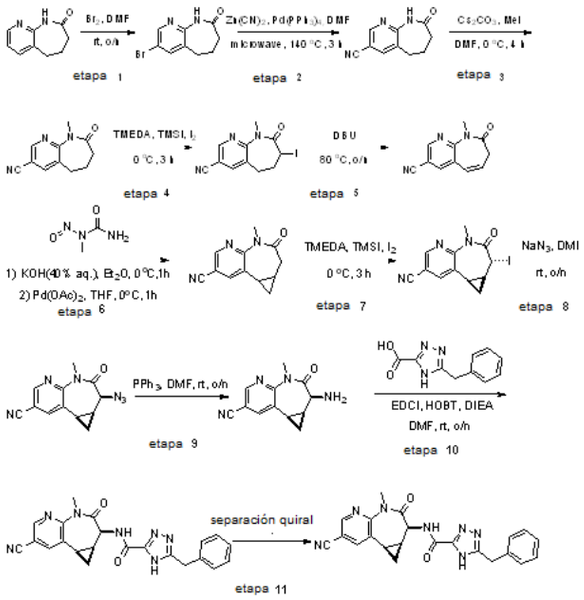
Ejemplo 217: 5–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–tiadiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Gemini–NX/5u, C_{18} 150 x 21,2 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 55% de B al 80% de B durante 6 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 4,60 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,34–8,25 (m, 1H), 7,70–7,66 (m, 1H), 7,39–7,25 (m, 6H),

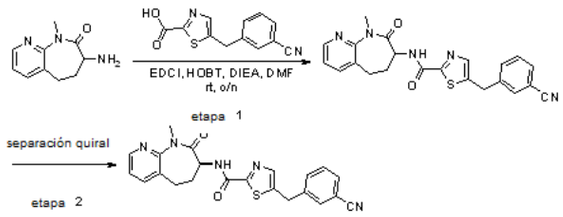
5,11–4,96 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 410,0 $[M+H]^+$, 1,725 min.

Ejemplo 218: 5–bencil–N–((1aS,2S,8bR)–7–ciano–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida



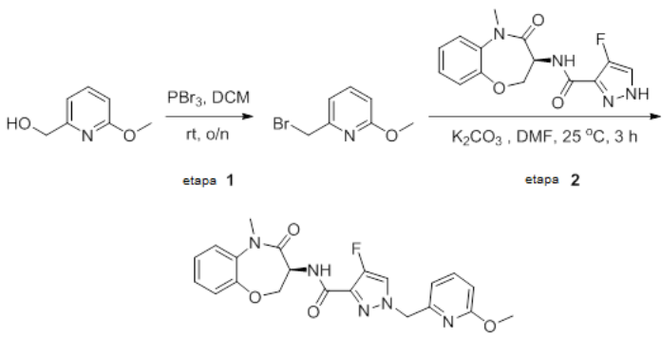
El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/hexano, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método D): m/z = 414,1 $[M+H]^+$, 1,222 min. El racemato de 5–bencil–N–(cis–7–ciano–4–metil–3–oxo–1,1a,2,3,4,8b–hexahidrociclopropa[d]pirido[2,3–b]azepin–2–il)–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida se separaron se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Cellulose–SB, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: MTBE, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 20% de B al 20% de B durante 16 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 7,89; Rt2: 8,598 para obtener el compuesto del título como el segundo isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37–7,25 (m, 5H), 4,73 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,40–2,33 (m, 1H), 2,21–2,14 (m, 1H), 1,46–1,41 (m, 1H), 1,34–1,26 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 414,1 $[M+H]^+$, 1,221 min.

Ejemplo 219: (S)–5–(3–cianobencil)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)tiazol–2–carboxamida



El producto crudo obtenido usando el procedimiento de acoplamiento de amidas C se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método S): m/z = 418,1 $[M+H]^+$, 1,025 min. El racemato de 5–(3–cianobencil)–N–(9–metil–8–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirido[2,3–b]azepin–7–il)tiazol–2–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: (R,R)Whelk–O1, 21,1 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: Hexano: Diclorometano = 4,5: 1, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 70% de B al 70% de B durante 23 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 12,88; Rt2: 18,81 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,44 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66–7,61 (m, 2H), 7,55–7,51 (m, 1H), 7,31–7,27 (m, 1H), 4,52–4,46 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,94–2,79 (m, 2H) 2,69–2,58 (m, 1H), 2,34–2,24 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 418,0 $[M+H]^+$, 1,716 min.

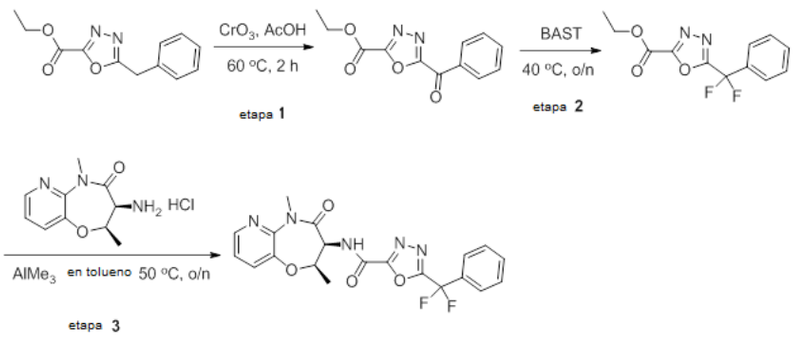
Ejemplo 220: (S)–4–fluoro–1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Gemini–NX/5u, C_{18} 150 x 21,2 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40% de B al 50% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 8,07 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–d_4) δ 7,85 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* =

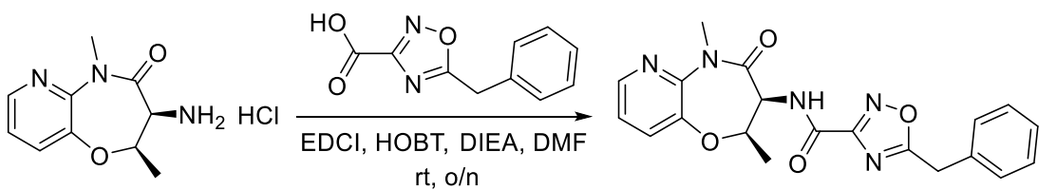
8,1, 7,2 Hz, 1H), 7,43–7,40 (m, 1H), 7,39–7,20 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 7,2, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,4, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,98 (dd, *J* = 11,4, 7,5 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 9,9, 7,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,40 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 426,2 $[M+H]^+$, 1,755 min.

Ejemplo 221: 5–(difluoro(fenil)metil)–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Gemini–NX/5u, C_{18} 150 x 21,2 mm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 47% de B al 60% de B durante 10 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 8,82 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,33 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,69–7,66 (m, 3H), 7,62–7,53 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 5,08–4,93 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LC–MS (Método O): m/z = 430,1 $[M+H]^+$, 1,679 min.

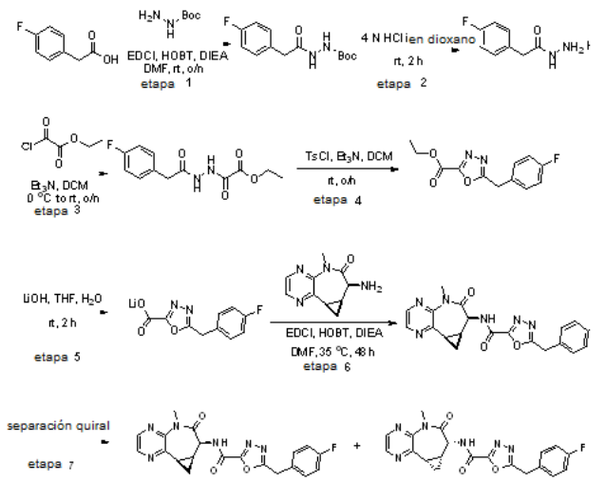
Ejemplo 222: 5–bencil–N–((2R,3S)–2,5–dimetil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidropirido[3,2–b][1,4]oxazepin–3–il)–1,2,4–oxadiazol–3–carboxamida



El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge Prep C_{18}, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 40 % de B al 70 % de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 5,87 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,35–8,31 (m, 1H), 7,71–7,66 (m, 1H), 7,41–

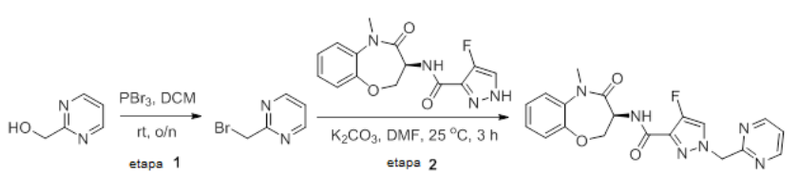
7,27 (m, 6H), 5,10–4,97 (m, 2H) 4,39 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 394,1 $[M+H]^+$, 2,709 min.

Ejemplo 223: 5–(4–fluorobencil)–N–((7S,7aS,8aR)–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



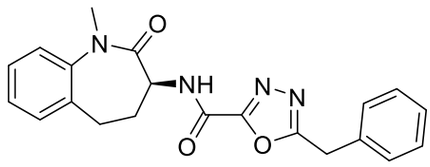
El producto crudo se purificó por Prep–TLC (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/1) para obtener el racemato. LC–MS (Método D): m/z = 409,05 $[M+H]^+$, 1,255 min. El racemato de 5–(4–fluorobencil)–N–cis–5–metil–6–oxo–5,6,7,7a,8,8a–hexahidrociclopropa[d]pirazino[2,3–b]azepin–7–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida se separaron por HPLC prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: MTBE, fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 mL/min; gradiente: 30% de B al 30% de B en 16 min; UV 254 & 220 nm; Rt1: 10,514 ; Rt2: 13,482 para obtener el compuesto del título como el primer isómero eluido: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$–*d*) δ 8,49–8,32 (m, 3H), 7,39–7,28 (m, 2H), 7,14–6,94 (m, 2H), 4,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,71–2,62 (m, 1H), 2,30–2,21 (m, 1H), 1,57–1,50 (m, 1H), 1,30–1,22 (m, 1H). LC–MS (Método V): m/z = 409,05 $[M+H]^+$, 2,450 min.

Ejemplo 224: (S)–4–fluoro–N–(5–metil–4–oxo–2,3,4,5–tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin–3–il)–1–(pirimidin–2–ilmetil)–1H–pirazol–3–carboxamida



El producto crudo se purificó por la HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge Prep $C_1$8, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil A: Agua (0,1% de NH_4HCO_3), fase móvil B: MeCN; tasa de flujo: 20 mL/min ; gradiente: 16 % de B al 43% de B durante 8 min; UV 254 & 220 nm; Rt: 7,47 min para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD–*d*$_4$) δ 8,81–8,77 (m, 2H), 7,91–7,87 (m, 1H), 7,48–7,41 (m, 2H), 7,38–7,21 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,03–4,95 (m, 1H), 4,62–4,56 (m, 1H), 4,43–4,34 (m, 1H), 3,42 (s, 3H). LC–MS (Método D): m/z = 397,0 $[M+H]^+$, 2,334 min.

Ejemplo 225: (S)–5–bencil–N–(1–metil–2–oxo–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD –*d*$_4$) δ 7,47–7,18 (m, 9H), 4,47 (dd, *J* = 11,7, 7,9 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,93–2,82 (m, 1H), 2,73 (dd, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,52–2,43 (m, 1H), 2,33–2,21 (m, 1H). LC–MS (Método D): m/z = 377,0 $[M+H]^+$, 1,732 min.

Los otros compuestos de la Tabla 1 se prepararon o se pueden preparar de acuerdo con los Ejemplos anteriores y/o los procedimientos generales descritos en la presente usando los materiales de partida apropiados.

Ensayos biológicos

Los compuestos fueron ensayados en cuanto a su actividad de ligacion y quinasa celular de acuerdo con los siguientes protocolos. La enzima proGST–hRIPK1 (8–327) fue generada por Proteros GmbH por medio del sistema de expresión de Baculovirus

En el ensayo de necroptosis celular (Cell IC_{50} en las Tablas 5–7) se evalúa la capacidad de los compuestos para invertir la necrosis inducida por la TNFα humana. Diez concentraciones de los compuestos de ensayo fueron evaluadas en dos ocasiones de ensayo diferentes. Una células Jurkat FADD–deficientes fueron adquiridas a ATCC (ATCC–CRL–2572) y cultivadas en suspensión en medio RPMI complementada con FBS al 10% desactivado por calor y 1% Pen–Strep. En el día de los experimentos, las células fueron diluidas a una densidad de $0{,}12x10^5$ células//mL

(5.000 células/cavidad) con medio de cultivo y se añadieron (40 µL) en la placa de 384 cavidades que contenía 0,2 µL/cavidad de compuestos de ensayo y de compuestos de referencia (CRCs) (200x). Las placas de células fueron seguidamente sometidas a incubación a 37°C –5% CO_2. Después de 30 min, se indujo la muerte necroptótica de las células mediante TNFα humana (10 ng/mL) y se evaluó la viabilidad de las células 48h posteriormente mediante la medición de los niveles de ATP celular para lo cual se utilizó el kit CellTiter–Glo® (Promega). Se leyó la luminiscencia utilizando un instrumento lector de placas multietiqueta Victor V (Perkin Elmer). Los datos se expresaron como porcentaje de viabilidad máxima calculada por comparación de los valores de las células de control los tratados con TNFα con células lo que representa una viabilidad de las células del 100%. Los CRCs fueron analizados por Dotmatics y los valores de IC_{50} fueron calculados mediante regresión no lineal para lo cual se utilizó una ecuación logística de cuatro parámetros.

El ensayo de (FP Binding, Fluorescent Polarization Binding, Ligación de Polarización Fluorescente) (Berger S.B. et al. (2015) *Cell Death Discovery*, 1: 15009; Maki J.L. et al. (2012) *Anal Biochem*., 427(2): 164–174) se llevó a cabo en una placa negra de 384 cavidades de bajo volumen de poliestireno a temperatura ambiente (RT) en un volumen final de 10,1 µl/cavidad para lo cual se utilizaron 10 nM de enzima GST–hRIPK1 (8–327) y 5 nM de ligando etiquetado fluorescentemente (14–(2–{[3–({2–{[4–(cianometil)fenill]amino}–6–[(5–ciclopropil–1H–pirazol–3–il)amino]–4–pirimidinil}amino)propil]amino}–2–oxoetil)–16,16,18,18–tetrametil–6,7,7a,8a,9,10,16,18–octahidrobenzo [2”,3”]indolizino[8”,7”:5',6']pirano [3',2':3,4]pirido[1,2–a]indol–5–io–2–sulfonato.

Los compuestos de ensayo fueron diluidos en serie en DMSO con concentraciones finales de 100 veces en el ensayo (1% DMSO final). En cada cavidad de una placa de 384 cavidades se dispensó 0,1 µL de solución de compuesto (o DMSO para los controles) seguido por 5 µL de GST–hRIPK1 (8–327) con el doble de las concentraciones finales en el tampón de ensayo (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM NaCl, 50 mM $MgCl_2$, 0,02% CHAPS, 0,5 mM DTT y 0,01% Pluronic F127). Para el control negativo, la adición de enzima fue reemplazada por tampón de ensayo solamente.

Después de la adición de 5 µL de ligando etiquetado fluorescentemente con el doble de las concentraciones finales en el tampón de ensayo, se incubó la placa a

temperatura ambiente durante 30 minutos. Al final, la ligación se midió como valor de FP mediante el instrumento lector de placas Envision (PerkinElmer) utilizando un filtro para una excitación de λ = 531 nm FP y una emisión de λ = 595 nm FP (S & P–pol).

Se generó enzima GST–hRIPK1 (8–327) por Proteros GmbH, mediante el sistema de expresión de Baculovirus.

Los compuestos de ensayo fueron diluidos en DMSO y se dispensó 0,1 µL de solución a cada cavidad de una microplaca sólida blanca de 384–cavidades. El tampón de ensayo era 50 mM HEPES pH 7,5, 50 mM NaCl, 30 mM $MgCl_2$. El tampón fue complementado con 0,02% CHAPS, 0,01% de Pluronic F127, 0,1 mg/mL de BSA y 1 mM de DTT. Había $MnCl_2$, 5 mM, incluido en el tampón de ensayo en el día del experimento. La reacción enzimática comprendía 1,5 µg/mL de GST–hRIPK1 (8–327) y 50 µM de ATP para proteína quinasa 1 interactuante con reactor y 15 µM de ATP. 5 µL de enzima y 5 µL de ATP fueron añadidos a la placa a dos veces la concentración final del ensayo y se sometió a incubación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de esta reacción, 10 µL de reactivo ADP–Glo (Promega) fueron añadidos a cada cavidad y se sometió a incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente. Esto detiene la reacción de la quinasa y agota cualquier ATP remanente. 20 µL de reactivo de detección ADP–Glo fueron seguidamente añadidos a cada cavidad y sometidos a incubación a temperatura ambiente durante por lo menos 15 minutos. El reactivo de detección convierte el ADP en ATP ye introduce luciferasas y luciferina para detectar ATP. A continuación se mide la luminiscencia mediante la lectora de placas Envision (PerkinElmer). La inhibición del compuesto de ensayo se expresó como inhibición porcentual de los controles de ensayo internos. Para las curvas de concentración–respuesta se ajustan los datos normalizados y se determina el IC_{50} utilizando XL–ajuste (IDBS) para el Excel. Los IC_{50} fueron promediados para determinar un valor medio, para un mínimo de dos experimentos independientes.

Se expresó la inhibición del compuesto de ensayo en forma de inhibición porcentual de controles de ensayo internos. Para las curvas de concentración–respuesta, se ajustan los datos normalizados y se determina el IC_{50} utilizando XL–ajuste (IDBS) para Excel. Se promediaron los valores de IC_{50} a efectos de medir un valor medio, para un mínimo de dos experimentos independientes.

Se determinó la actividad celular de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor y la ligación de compuestos dados como ejemplo de acuerdo con el procedimiento general anteriormente indicado. Los resultados su resumen en la Tabla 5. En la siguiente Tabla, la actividad se provee como sigue: +++ = 0,0001 µM < IC_{50} < 1 µM; ++ = 1 µM < IC_{50} < 10 µM; + = 10 µM < IC_{50}; ++* = 3 µM < IC_{50}.

Tabla 5

Compuesto	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	Célula IC_{50} (μM)
1A	+++		+++
1B	+++		
2	+++	+++	+++
2A	+++		+++
2B	+++		+++
3	+++		+++
4	+++		+++
5	+++		+++
6	+++		+++
7	+++		+++
7A	+++		+++
7B	+		++
8	+++		+++
9	+++		+++
10	+++		+++
11	+++		+++
11A	+++		+++
11B	++		+++
12	+++		+++
12A	+++		+++
12B	+++		+++
13	+++		
14	+++		
15		+	
16		+	
17		+	
18		+	
19		++	
20		++	
21		+	
22		+	
23		+	
24		+	

Compuesto	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	Célula IC_{50} (μM)
25		+	
26		+	
27		+	
30	+++		+++
32	+++		+++
33	+		
35	+++		+++
38A	+++		+++
38B	++*		
41	+++		+++
42	+++		+++
43	++		
44	+++		+++
45	+++		+++
46A	+++		+++
46B	++*		
49	++		
50A	+++		
50B	++		
51	+++		+++
52	+++		+++
54A	+++		+++
54B	+++		+++
55	+++		+++
56	+++		+++
57	+++		+++
58	+++		+++
59	+++		+++
60			
60A	+++		+++
60B	++*		
61	+++		+++
62	+++		+++

Compuesto	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	Célula IC_{50} (μM)
63	+++		+++
64	+++		+++
65		+	
66	+++		+++
67A	+++		
67B	++*		
68A	+++		+++
68B	++*		
69A	+++		+++
69B	++*		
70A	+++		+++
70B	++*		
71A	+++		+++
71B	++*		
72	+++		+++
73	+++		+++
74	+++		+++
75A	+++		+++
75B	++*		
76	+++		+++
77	+++		+++
78	+++		+++
79	+++		+++
80A	+++		+++
80B	++*		
81A	+++		+++
81B	++*		
82A	+++		+++
82B	++*		
83A	+++		+++
83B	++		
84	+++		+++
85	+++		+++

Compuesto	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	Célula IC_{50} (μM)
86	+++		+++
87	+++		
88	++*		++
89A	++		
89B	+++		+++
90A	++		
90B	+++		+++
91	+++		
92	+++		+++
93	+++		
94	+++		+++
95	++*		
96	+++		+++
98A	++*		
98B	+++		
99	++		+++
100A	+++		+++
100B	+++		
101A	++*		
101B	+++		+++
102A	++		
102B	+++		
103A	++*		
103B	+++		+++
104A	++*		
104B	+++		
105A	+++		+++
105B	++*		
106	+++		
107A	++*		
107B	+++		+++
108	+++		
109A	+++		+++

Compuesto	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	Célula IC_{50} (μM)
109B	++*		
110A	++*		
110B	+++		+++
111A	++		
111B	+++		+++
112	+++		+++
113	+++		
114A	+++		+++
114B	++*		
115	+++		+++
116	+++		+++
117	+++		+++
118A	++*		
118B	++		
119A	++*		
119B	+++		+++
120A	+++		+++
120B	++*		
121A	++*		
121B	+++		
122	+++		+++
123	+++		+++
124	+++		+++
125A	++*		
125B	+++		+++
126	+++		+++
127	+++		
128	+++		+++
129A	+++		
129B	++*		
130	+++		+++
131A	+++		
131B	++*		

Compuesto	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	Célula IC_{50} (μM)
132	+++		+++
133	+++		+++
134	+++		+++
135	+++		+++
136	+++		+++
137	+++		+++
138	+++		+++
139	+++		+++
140	+++		+++
141A	++*		
141B	+++		
142	+++		+++
143	+++		+++
144	+++		+++
145A	+++		+++
145B	++*		
146	+++		+++
147	+++		+++
148A	+++		+++
148B	++		
149	+++		+++
150	+++		+++
151	+++		+++
152A	++*		
152B	+++		+++
153	+++		+++
154A	++*		
154B	+++		+++
155	+++		
156A	++*		
156B	+++		+++
157A	++*		
157B	+++		+++

Compuesto	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	Célula IC_{50} (μM)
158	+++		+++
159	+++		
160A	+++		+++
160B	++*		
161	+++		+++
162	+++		+++
163	+++		+++
164	+++		+++
165	+++		+++
166	+++		+++
167	+++		+++
168	+++		+++
169	+++		+++
170A	+++		+++
170B	++*		
171	+++		+++
172	+++		+++
173	+++		+++
174	+++		+++
175	+++		+++
176	+++		
177A	+++		+++
177B	++*		
178A	+++		+++
178B	++*		
179A	+++		+++
179B	++*		
180A	+++		+++
180B	++*		
181A	++*		
181B	+++		+++
182A	++*		
182B	+++		+++

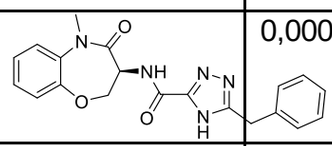
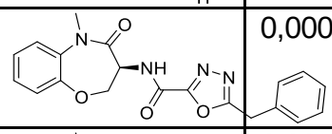
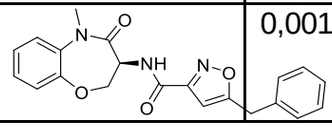
Compuesto	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	Célula IC_{50} (μM)
183A	++*		
183B	+++		+++
184	+++		
188	+++		+++
190	+++		
192	+++		+++
193	+++		
194	+++		
195	+++		+++
197	+++		+++
198	+++		+++
200	+++		+++
201	+++		+++
203	+++		+++
204	+++		
205	+++		+++
206	+++		+++
207	++*		
208	+++		
209	+++		+++
213	+++		
214	+++		+++
215	+++		+++
216	+++		+++
217	+++		+++
218	+++		+++
219	+++		+++
220	+++		+++
221	+++		+++
222	+++		+++
223	+++		+++
224	+++		+++
225	+++		+++

Compuesto	**FP IC_{50} (μM)**	**ADP IC_{50} (μM)**	**Célula IC_{50} (μM)**
226	+++		
227	+++		

Tabla 6

Compuesto	Célula IC_{50} (μM)	Hepatocito humano CL_{hep} prom. (mL/min/kg)	ER MDR1	CL no ligado de rata (mL/min/kg)	CL no ligado de perro (mL/min/kg)	CL no ligado de cyno (mL/min/kg)
119B	0,002	0	18	20		26
161	0,002	0				
163	0,001	0				
42	0,0006	0,8	19	22	64	42
83A	0,002	1,0	29	116		82
170A	0,003	3,1				
177A	0,002	4,2	1,4	55		58
146	0,0007	4,2	1,0	61		39
94	0,006	4,9	14	44		40
171	0,0007	5,1	19	32		
172	0,001	5,3		65		
183B	0,0008	5,3	36			
66	0,012	6,3	1,6	113	36	116
195	0,016	7,1				
198	0,020	8,5				
134	0,003	9,0	1,1	100		140
75A	0,003	9,1	24	91		93
205	0,021	11				
148A	0,0007	12				
197	0,003	13				
46A	0,002	16	16	188		
142	0,0007	16				
77	0,001	19	0,6	595		
8	0,004	19	0,8	3700		
9	0,008	19				
92	0,0007		1,4	420		
193	0,21					

Tabla 7 Compuestos comparativos

	Estructura	Célula IC_{50} (μM)	Hepatocito humano CL_{hep} prom (mL/min/kg)	ER MDR 1	CL no ligado de rata (mL/min/kg)	CL no ligado de perro (mL/min/kg)	CL no ligado de cyno (ml/min/kg)
A		0,0005	6,8	6,4	77	240	117
B		0,0003	14	1,0			
C		0,001	19	0,9			

Los compuestos comparativos consignados en la Tabla 7 fueron preparados como se describe en los Ejemplos 12, 146, y 77, respectivamente, del documento WO 2014/125444.

Es posible determinar la eficacia *in vivo* de los compuestos en ratones utilizando el modelo de síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica impulsada por TNF, descrito por Duprez et. al. (2011, Immunity 35(6), 908–918) y Berger et. al. (2015, Cell Death Disc. 1, 15009). En este sistema de modelo el TNF/zVAD (factor de necrosis de los tumores/Z–Val–Ala–DL–Asp–fluorometilcetona, un inhibidor de la caspasa) resulta en una pérdida de la temperatura y en la producción de varias citoquinas inflamatorias. La capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir estos efectos inflamatorios puede medirse en este modelo para lo cual se dosifican los ratones con el compuesto de ensayo 15 minutos antes de la administración de TNF/zVAD y midiéndose la respuesta inflamatoria. La dosis requerida para inhibir la respuesta inflamatoria es una medida de la eficacia de los compuestos con esta dosificación. Utilizando este modelo, el compuesto 42 fue oralmente predosificado a 5 mg/kg 15 minutos antes de la administración intravenosa de TNF/zVAD y se midió la pérdida de temperatura en los ratones mediante un chip de temperatura implantado. El tratamiento de los ratones con 5 mg/kg de Compuesto 42 resultó en una inhibición de 96% de la perdida de temperatura en comparación con los animales tratados con vehículo TNF/Zvad. En comparación, El documento WO

2014/125444 divulga en su Tabla 2 que el Ejemplo 12, correspondiente al Ejemplo A de la Tabla 7 arriba, requirió una dosis de 30 mg/kg para lograr una inhibición del 93%. La disminución de la dosis tiene un número de importantes ventajas potenciales, que incluyen una administración menos frecuente a un paciente, un mayor cumplimiento de parte del paciente, y un mejor perfil de seguridad tal como menores toxicidades sin dejar de lograr una eficacia similar.

En base a la estructura cristalina conocida del Ejemplo Comparativo C y de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (Harris et al. J. Med. Chem., 2016, 59 (5), pg. 2163–2178), el átomo de carbono de fenilo adyacente a la parte azepinona (es decir, X^9 de las fórmulas divulgadas en la presente) interactúa con un bolsillo lipófilo de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor.

Determinados compuestos demostraron presentar una estabilidad metabólica mejorada cuando el X^9 de las fórmulas descritas en el presente es un átomo de nitrógeno en comparación con un átomo de carbono. Por ejemplo, el compuesto 42, en comparación con el Ejemplo Comparativo A, cuando se ensaya de acuerdo con el ensayo escrito más abajo en la presente, demostró tener una eliminación hepatocítica humana promedia de 0,8 mL/min/kg versus 6,8 mL/min/kg para el Ejemplo Comparativo A. Como se describe en el siguiente capítulo referido a la estabilidad metabólica, un CL_{hep} de 6,8 mL/min/kg corresponde a una eliminación de aproximadamente el 32% del flujo sanguíneo del hígado, mientras que para el compuesto 42, un valor CL_{hep} de 0,8 mL/min/kg corresponde a una eliminación de menos del 4% del flujo sanguíneo del hígado, lo que demuestra la mejora significativa de la estabilidad de los compuestos cuando X^9 es un átomo de nitrógeno. A partir de los datos presentados en lo que precede, será evidente para las personas con pericia en la especialidad que los compuestos con menores valores de CL_{hep} humana deberían permitir la utilización de dosis clínicas inferiores para seres humanos, una administración menos frecuente a un paciente, un mayor cumplimiento de parte del paciente, y un perfil de seguridad mejorado tal como menores toxicidades.

Permeabilidad de MDCKII–MDR1y

La barrera cerebral contra el paso de la sangre (BBB, blood brain barrier) separa la sangre circulante del fluido extracelular fluid del SNC (sistema nervioso central). La Papp (passive membrane permeability, permeabilidad pasiva de la membrana) y el potencial de eflujo del sustrato P–gp (P–glicoproteína) fue determinada utilizando la línea de células MDCKII–MDR1 como un modelo *in vitro* de

la permeabilidad efectiva de un compuesto a través de la BBB. Se llevó a cabo un ensayo bidireccional (Apical a Basolateral (A→B) y Basolateral a Apical (B→A)), en la ausencia y en la presencia de GF120918 (un inhibidor de P–gp) utilizando células MDCKII–MDR1 preaplicadas (Corning HTS Transwell–96) obtenidas de SOLVO Biotechnology. Se efectúo el ensayo a 3 µM durante 90 minutos por triplicado utilizando un tampón de transporte HBSS + 12,5 mM de HEPES pH 7,4. Después de la incubación de las muestras de donante y de receptor, se retiraron las cavidades y se midió mediante LC–MS/MS. Las muestras fueron extraídas mediante precipitación de proteína con acrilonitrilo que contenía un estándar interno (IS, Internal Standard) adecuado provisto de una masa y peso molecular conocidos. El material precipitado fue sometido a centrifugación durante 10 minutos a 3.000 rpm (revoluciones por minuto). Los materiales sobrenadantes fueron seguidamente recolectados, diluidos en caso de necesidad, e inyectados en el sistema LC–MS/MS: Se utilizaron pares específicos genitor/hija para el artículo de ensayo e IS para medir los artículos de ensayo de manera selectiva. Los valores de Papp (permeabilidad aparente expresado en nm/seg [nanómetros/segundo]) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Papp(nm/\sec) = \left(\frac{dQ}{dt}\right) x \left(\frac{1}{C0}\right) x \left(\frac{1}{A}\right)$$

donde dQ/dt es el coeficiente de permeabilidad, C_0 es la concentración inicial en la solución donante (expresada como relación IS), A y B son las áreas de superficie del filtro (el área de superficie de la monocapa de células).

Se derivaron las relaciones de flujo (ER) utilizando la siguiente ecuación:

$$EfluxRatio = \left(\frac{B-APapp(nm/\sec)}{A-BPapp(nm/\sec)}\right).$$

Es probable que los compuestos con una relación de eflujo MDCKII–MDR1 inferior o igual a 2,5 l demuestren la capacidad de atravesar la barrera cerebral contra el paso de la sangre.

Estabilidad metabólica (hepatocitos)

Se evaluó la estabilidad metabólica de los compuestos en hepatocitos humanos criopreservados (BioreclamationIVT, NY, EE.UU. por duplicado. Se añadieron artículos de ensayo (o controles) a una placa de incubación de 24 cavidades (Becton Dickinson Labware, EE.UU.) que contenía 0,5 $x10^6$ hepatocitos/mL en suspensión. La placa se mantuvo a 37 °C y se sometió a

agitación bajo agitación orbital constante (velocidad orbital: 350 rpm). En cada instante de tiempo (0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 min) mediante un robot Tecan Evo se aspiró 50 µL de la mezcla de incubación y 100 µL de acetonitrilo que contenía estándar interno para apagar la reacción. Las mezclas apagadas fueron dispensadas en una placa de 96 cavidades junto con 120 µL de solución acuosa para equilibrar el contenido de solvente al 37%. Las muestras fueron sometidas a centrifugación (3000 rpm durante 10 minutos), y la placa fue sellada antes de inyección sobre un sistema LC–MS/MS.

Los iones adecuados genitor/hija fueron supervisados para el artículo de ensayo e IS con el sistema LC–MS/MS. La eliminación intrínseca (Cl_{int}; expresada como µL/min/millón de células) fue determinada a partir de la constante de eliminación de primer orden (k, min^{-1}) de desintegración del artículo de ensayo y el volumen de la incubación. Estos valores fueron escalados a eliminación intrínseca de los órganos (CL_{int}) para lo cual se utilizaron factores de escalada específicos para humanos (139 X 10^6 hepatocitos/hígado y 25,7 g de hígado/peso corporal. El CL intrínseco de los órganos fue seguidamente convertido en la eliminación hepática (CL_{hep}) para lo cual se utilizó el modelo agitado en cavidad como sigue, en donde Q_h es el flujo sanguíneo hepático humano.

$$CL_{hep} = \frac{Q_h * CL_{int}}{(Q_h + CL_{int})}$$

La eliminación hepática se expresa como mL/min/kg. La eliminación hepática se refiere al flujo de la sangre a través del hígado que es completamente eliminado del compuesto. Un CL_{hep} humano de 20,9 mL/min/kg corresponde a una eliminación aproximadamente completa por el hígado o al 100% del flujo de la sangre en el hígado. Por lo tanto, un CL_{hep} humano de 6 mL/min/kg corresponde a una eliminación de aproximadamente 29% del flujo de la sangre en el hígado. Un valor de CL_{hep} humano de 2 mL/min/kg corresponde a una eliminación de aproximadamente el 10% del flujo de la sangre en el hígado. Un valor de CL_{hep} humano de 1 mL/min/kg o menos corresponde a una eliminación de aproximadamente el 5% del flujo de la sangre por el hígado o menos. Un valor de CL_{hep} humano de 0 mL/min/kg corresponde una eliminación indetectable del compuesto por el hígado.

En determinadas formas de realización se proveen compuestos que tienen un CL_{hep} de menos de n 5, 4, 3, 2 ó 1 mL/min/kg cuando se los ensaya de acuerdo con el ensayo de estabilidad hepática humana arriba descrito. En determinadas formas de realización tales compuestos no atraviesan fácilmente la barrera cerebral contra

el paso de la sangre. En determinadas formas de realización tales compuestos tienen una relación de eflujo MDCKII–MDR1 mayor a aproximadamente 2,5.

En determinadas formas de realización se proveen compuestos que tienen un CL_{hep} inferior a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 mL/min/kg cuando se los somete a ensayo de acuerdo con el ensayo de estabilidad hepática humana arriba descrito. En determinadas formas de realización tales compuestos tienen la capacidad de atravesar la barrera cerebral contra el flujo de la sangre. En determinadas formas de realización tales compuestos tienen una relación de eflujo de MDCKII–MDR1 de 2,5 o menos.

Ligación de proteínas

Se determinó la ligación de proteína en plasma mediante un dispositivo Rapid Equilibrium Dialysis Device (Thermo Scientific RED Device) o mediante un aparato dializador de 96 cavidades (HTDialysis LLC). El plasma fue salpicado con compuestos de ensayo/compuestos de control de manera de obtener una concentración final de 0,5 µM (plasma). Si se requería, las muestras de plasma fueron preincubadas (2 horas a 37 °C) con fluorofosfato de diisopropilo (DFP) con una concentración final de 100 µM a efectos de prevenir la degradación del compuesto debido a la hidrólisis de las amidas. Volúmenes apropiados de muestras salpicadas junto con tampón fosfato en blanco fueron añadidos a ambos dispositivos y se sometió a incubación a 37 °C durante un total de 5 horas bajo agitación a 500 rpm. Después de la incubación, se añade una alícuota igual de matriz dializada (plasma o tampón) hasta un volumen igual de la matriz blanco opuesta de manera tal que el volumen de tampón a plasma sean iguales. Se extrajeron muestras de matriz mixta mediante precipitación de proteína junto con acetonitrilo que contenía el IS adecuado. Las muestras fueron seguidamente sometidas a centrifugación durante 10 minutos a 2.800 rpm. Se recolectaron los materiales sobrenadantes y se los diluyó e inyectó en un sistema HPLC–MS/MS o UPLC–MS/MS. Las muestras fueron analizadas supervisando las transiciones de ión genitor/hija adecuadas para los compuestos de ensayo y para los compuestos de control. Se utilizaron las relaciones entre áreas pico para medir las concentraciones de los ítems de ensayo. La fracción no ligada (Afu) se determinó como la relación del área de pico en el tampón dividido por el área de pico en el plasma.

Estudios farmacocinéticos (PK) in vivo

Se determinaron las propiedades PK de los artículos de ensayo en ratas Sprague–Dawley Crl: CD (SD) macho, perros Beagle macho y monos cynomolgus macho. Los estudios se llevaron a cabo respetando las normas más elevadas de

bienestar animal de acuerdo con la legislación nacional y bajo la aprobación de los comités internos de uso y cuidado de animales.

Los compuestos fueron administrados mediante bolo IV a animales después de un ayuno durante la noche. Los compuestos para la administración IV fueron formulados como soluciones utilizando sea 1% DMSO (dimetilsulfóxido):20% PEG400 (polietilenglicol 400):79% solución salina, o 5–50% de NMP en D5W (dextrosa al 5% en agua). Las formulaciones se administraron con volúmenes de dosificación en el intervalo de 0,5–2 mL/kg. La dosis IV variaba entre 0,5 y 1 mg/kg.

Después de la administración de la dosis, se recolectaron 8–9 muestras seriadas de sangre a lo largo de 24 horas. Se mezclaron las muestras con anticoagulantes y se las colocó sobre hielo húmedo antes del procesamiento. Se cosechó el plasma después de la centrifugación, se extrajo mediante precipitación de proteína con acetonitrilo que contiene IS. El material sobrenadante procesado fue analizado utilizando UPLC o LC–MS/MS para lo cual se utilizaron pares de iones específicos de genitor/hija para el artículo de ensayo e IS. Se determinaron las concentraciones en el plasma utilizando una curva de calibración preparada en base a concentraciones conocidas de analito. Los parámetros farmacocinéticas que utilizaban concentraciones medidas fueron calculados mediante Phoenix WinNonlin. La eliminación de plasma no ligado se calculó como la relación entre la eliminación corporal total y la fracción no ligada en el plasma.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por una persona con la pericia habitual en la técnica de la cual esta inversión forma parte.

Las invenciones ilustrativamente descritas en la presente pueden implementarse de manera adecuada en ausencia de cualesquiera uno o más elementos, limitaciones, no específicamente divulgados en la presente. Por lo tanto, por ejemplo, las expresiones “que comprende(n)”, “que contiene(n)”, debe interpretarse ampliamente y sin limitación. Además, los términos y expresiones utilizados en la presente han sido utilizados como términos de descripción y no de delimitación, por lo que no hay ninguna intervención en cuanto al uso de tales términos y expresiones de excluir cualesquiera equivalentes de los aspectos mostrados o descritos o porciones de los mismos, pero se reconoce que dentro de los alcances de la invención son posibles diversas modificaciones.

Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan expresamente por referencia en su totalidad, en la misma amplitud como si cada una de ellas hubiese sido incorporada individualmente como referencia. En caso de conflicto, predominará la presente memoria descriptiva, que incluye definiciones.

Debe entenderse que si bien la divulgación ha sido descrita en conjunción con las formas de realización arriba descritas, la descripción y los ejemplos precedentes tienen por objeto ilustrar y no delimitar los alcances de otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro de los alcances de la divulgación que serán evidentes a la persona con pericia en la técnica de la cual la presente divulgación forma parte.